

**QUANTITATIVE BESTIMMUNG VON
IMMUNOGLOBULINEN UND KOMPLEMENT
BEIM LUPUS ERYTHEMATODES ACUTUS
UND CHRONICUS**

Rosemarie Thalheim

1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

QUANTITATIVE BESTIMMUNG VON IMMUNOGLOBULINEN UND
KOMPLEMENT BEIM LUPUS ERYTHEMATODES ACUTUS UND
CHRONICUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rosemarie Thalheim
aus Hermannstadt

München
1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. S. Marghescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.2.1974

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	
I. Formen des Lupus erythematodes	1
II. Pathomechanismen autoallergischer Erkrankungen	2
III. Die Autoimmunnatur des Lupus erythematodes	3
IV. Allgemeine klinische Erscheinungsformen des Lupus erythematodes	6
V. Bestimmung von Komplementbestandteil und Immunoglobulinen	9
VI. Kurze Darstellung der Ergebnisse anderer	16
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
I. Material und Methode	21
1. Material	21
2. Methoden	21
II. Klinische Erscheinungsformen des Lupus erythematodes	22
C. ERGEBNISSE	
I. Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunoglobuline und des Komplementbestand- teils nach Mancini	25
II. Ergebnisse der Papierelektrophorese	36
III. Konkordanz und Diskordanz zwischen Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus	49

	Seite
IV. Alter und Geschlecht	51
V. Blutsenkungsgeschwindigkeit	52
VI. LE-Zellen, LE-Zell-Faktor	52
VII. Medikamentöse Behandlung ungefähr 3 Monate vor der Blutentnahme und während der Blut- entnahme	55
D. DISKUSSION	57
E. ZUSAMMENFASSUNG	64
F. LITERATURVERZEICHNIS	66
G. LEBENSLAUF	

A. EINLEITUNG

=====

I. Formen des Lupus erythematodes

Der Lupus erythematodes ist nach den neuesten Erkenntnissen eine Autoimmunerkrankung, die sich sowohl an der Haut, als auch an anderen Organen manifestiert.

Als Extremvarianten sind einerseits der Lupus erythematodes chronicus mit reiner Hautmanifestation und andererseits der Lupus erythematodes acutus mit Haut- und visceraler Manifestation zu nennen. Die Frage nach Übergängen zwischen den zwei Varianten wird diskutiert. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind noch nicht eindeutig.

Eine Möglichkeit, zur Frage der Autoimmunbedingtheit des Lupus erythematodes Stellung zu nehmen und die grundsätzliche Identitätsfrage der chronischen mit der acuten visceralen Form zu beantworten besteht darin, daß die serologischen Werte, wie die quantitative Bestimmung von den Immunglobulinen und dem Komplement, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, die LE-Zellen, das LE-Phänomen, der LE-Faktor sowie der Einfluß einer medikamentösen Vor- und Behandlung bei beiden Formen gegenübergestellt werden.

Einschlägige bisherige Untersuchungen lieferten hierzu zum Teil sich widersprechende Ergebnisse.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die oben erwähnten serologischen Werte bei Patienten mit chronischem und acutem Lupus erythematodes zu bestimmen und die Ergebnisse zu vergleichen. Es soll untersucht werden, ob die einzelnen Arten

des Lupus erythematodes mit charakteristischen Serumproteinveränderungen einhergehen oder ob diese Serumproteinveränderungen Ausdruck einer unspezifischen Reaktion im Sinne einer reaktiven Dysproteinämie darstellen.

Vorab sollten zunächst grundsätzliche Gesichtspunkte zur Autoimmunnatur der Krankheiten im allgemeinen und des Lupus erythematodes im besonderen, sowie zu der Methodik der serologischen Immunglobulin- und Komplementbestimmung erläutert werden.

Auch die bisherigen Ergebnisse anderer Autoren sollen zunächst aufgeführt werden.

II. Pathomechanismen autoallergischer Erkrankungen

Bei der Autoimmunerkrankung kommt es zu einer immunologischen Reaktion des Organismus, hervorgerufen durch autologe Antigene. Daß homologe und heterologe Antigene vom individuellen immunologisch kompetenten System als fremd empfunden werden und eine Antikörperbildung veranlassen, ist verständlich. Um so schwieriger ist es aber zu begreifen, daß ein autologer Eiweißstoff, der bis dahin vom Organismus toleriert wurde, plötzlich eine Antikörperbildung auslösen soll.

Folgende Möglichkeiten der Bildung von Autoantigenen werden besprochen:

1. Die Selbsterkennungshypothese von BURNET

Nach dieser Theorie erkennt das Immunsystem in einer gewissen Phase der embryonalen Entwicklung jede körpereigene Substanz, die ihm zugänglich ist, als "eigen" und verliert die Fähigkeit, gegen diese immunologisch

zu antworten. Zwei Substanzgruppen können dabei nicht als "eigen" erkannt werden:

- a) solche, die keinen Zugang zum Immunsystem haben, wie die Linse und das Gehirn, weil die Lymphdrainage fehlt.
- b) Substanzen, die während der kritischen Zeit der embryonalen "Selbsterkennung" noch nicht vorhanden waren, wie die Spermatozoen.

Ein Trauma macht dann die nicht als "eigen" erkannten Substanzen dem Immunsystem zugänglich, welches mit Antikörperbildung antwortet.

2. Die Theorie von WINDHORST (52)

Ein Gewebeantigen, welches normalerweise eine Immunantwort auszulösen nicht imstande ist, wird durch Trauma so verändert, daß es vom Immunsystem als Fremdanigen empfunden und mit der Antikörperbildung beantwortet wird. Dieser Antikörper soll dann mit dem molekular ähnlichen, unveränderten Gewebeantigen kreuzreagieren.

3. Die Theorie von KAPLAN (24)

Das primäre Antigen ist gar nicht körpereigen, sondern eine mikrobielle Substanz, die eine chemische Ähnlichkeit (gemeinsame Determinante) mit Stoffen des Körpergewebes besitzt. Die Übereinstimmung ihrer Antigenität ist dann für die Kreuzreaktion der gebildeten Antikörper verantwortlich.

III. Die Autoimmunnatur des Lupus erythematoses

Nun drängt sich die Frage auf, weshalb der Lupus erythematoses als Autoimmunerkrankung angesehen wird. Der Hinweis dafür sind die folgenden kurz erläuterten Tatsachen:

Zum einen sind beim Lupus erythematoses Autoimmunphänomene beobachtet worden, zum anderen spricht der Lupus erythematoses auf Immunsuppressiva an.

1. Zu den Autoimmunphänomenen gehören das LE-Zell-Phänomen und der LE-Zell-Faktor.

Das LE-Zell-Phänomen war der erste Nachweis einer Reaktion, die zwischen Zellkern-Antikörpern und Kern-Antigenen stattfindet. Das im Serum des LE-Patienten auftretende aktive Protein ist ein gamma-Globulin, das als "LE-Faktor" bezeichnet wurde, und wird als ein Antikörper aufgefaßt, der gegen Nukleoprotein gerichtet ist. Der im Verlauf der spezifischen Reaktion zwischen Nukleoprotein und LE-Zell-Faktor entstehende Antigen-Antikörper-Komplex wird durch polymorphkernige Leukozyten phagozytiert, wobei sich typische LE-Zellen entwickeln (47).

In 53-100 % der Fälle wird das LE-Zell-Phänomen herbeigeführt. Vergleichsuntersuchungen zwischen LE-Zell-Phänomen und Konsumtionstesten einerseits und Immunfluoreszenzuntersuchungen andererseits, sowie die in der Literatur angegebenen Prozentzahlen positiver Resultate zeigen, daß der LE-Zell-Faktor-Nachweis etwas weniger häufig positiv ausfällt als die beiden anderen globalen Reaktionen. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, daß im Serum ein Gemisch verschiedener Kern-Antikörper vorliegt und daß es antinukleäre Antikörper gibt, die kein LE-Zell-Phänomen verursachen. Ein technischer Nachteil

des LE-Zell-Phänomens ist, daß das Blut sofort verarbeitet werden muß und daß die Bestimmung ziemlich zeitraubend ist. Die Möglichkeit der Verwechslung echter LE-Zellen mit Pseudo-LE-Zellen muß ebenfalls in Betracht gezogen werden, nämlich die Phagozytose von Zellkernen, die aber nicht oder nur teilweise homogen erscheinen und das ganze oder einen Teil ihres Chromatingerüstes aufweisen, durch neutrophile Granulozyten oder Monozyten (47).

2. Ansprechbarkeit auf Immunsuppressiva

Ein weiterer Hinweis, daß es sich beim Lupus erythematodes um eine Autoimmunerkrankung handelt, liefern die Behandlungen mit Immunsuppressiva, wodurch regelmäßig eine Senkung der Immunoglobulin-Werte eintritt.

Der Antiglobulin-Konsumptionstest ist eine andere Möglichkeit die Autoimmunnatur des Lupus erythematodes zu unterstreichen. Es werden lyophilisierte Schweine- oder Kalbs-Thymus-Kerne als Antigen verwendet. Das antigene Material ist im Tiefkühlschrank gut ein Jahr lagerfähig und damit für eine Untersuchung jederzeit griffbereit. Die Methode kann gleichwertig als Originaltest oder als Elutionsmodifikation eingesetzt werden. Positive Resultate sind in 82-100 % der Untersuchungen mit LE-Serum zu beobachten (47).

Die Immunfluoreszenztechnik stellt eine weitere globale Methode dar. Verschiedene Formen der Kernfluoreszenz wurden beobachtet:

- a) Eine homogen-leuchtende Fluoreszenz des ganzen Kernes, die das charakteristische Merkmal für den Zellkern-Antikörper-Nachweis darstellte. Sie wird durch Antikörper gegen ein Nukleoproteinkomplex verursacht.

- b) Ein punktiertes Immunfluoreszenzmuster, das durch Antikörper verursacht wird, die gegen Kernproteine gerichtet sind , welche in Kochsalzlösungen löslich sind.
- c) Eine membranöse und nukleäre Immunfluoreszenz. Sie wird durch Antikörper gegen Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure des Nukleolus verursacht.
- d) Die perinukleäre Immunfluoreszenz, die auf antizytoplasmatische Antikörper zurückgeführt wird.

Alle diese verschiedenen Anfärbungen sind der Ausdruck dafür, daß die antinukleären Faktoren ein Gemisch verschiedener Antikörper darstellen.

Für die klinische Diagnostik liefert die Immunfluoreszenz-Methode in 85-100 % der Patienten mit Lupus erythematoses positive Resultate. Längsschnittuntersuchungen über den Ausfall der Immunfluoreszenzteste bei einem großen Krankengut an Lupus erythematoses Patienten in acutem, gebessertem Zustand oder in Remission zeigten, daß der Immunfluoreszenztest unabhängig vom klinischen Befund unverändert positiv bleibt (47).

IV. Allgemeine klinische Erscheinungsformen des Lupus erythematoses

Der Lupus erythematoses ist eine Systemerkrankung und befallt Haut und innere Organe. Ihre Einteilung geschieht nach verschiedenen Prinzipien:

- nach ihrer Akuität unterscheidet man einen Lupus erythematoses acutus und subacutus, sowie einen Lupus erythematoses chronicus.

-nach ihrem Manifestationsorgan unterscheidet man zwei Extremvarianten:

1. den Lupus erythematodes acutus systematisatus mit Beteiligung der Haut und innerer Organe, und
2. den Lupus erythematodes chronicus, der rein auf die Haut beschränkt ist.

Die Frage, ob es Übergänge zwischen den beiden Extremvarianten gibt, ist bis jetzt noch nicht eindeutig zu beantworten.

Der Lupus erythematodes acutus und subacutus ist eine Allgemeinerkrankung. Die Haut des Gesichtes und der Handrücken ist von hochroten, erysipelähnlichen Flecken befallen (Erysipelas perstans). Meist bestehen hohes Fieber und Müdigkeit. Neben den Hautveränderungen werden oft Nephritis, Cystitis, verrucöse Endocarditis, Polyarthritits, Chorea minor, Pleuritis und zuletzt eine Pneumonie beobachtet (7). Im Laufe der sich folgenden Krankheitsschübe tritt manchmal nach jahrelanger Krankheitsdauer unter septischen Allgemeinerscheinungen der Tod ein. Es gibt auch rein viscerale Formen des Lupus erythematodes acutus, welche als Libman-Sacks-Syndrom herausgestellt worden sind (7).

Der Lupus erythematodes chronicus hat eine manigfaltige klinische Erscheinungsform, die auch zu verschiedenen Bezeichnungen geführt hat. So kennen wir den Lupus erythematodes chronicus discoides. Es ist dies die häufigste Form von den reinen Hautformen. Man sieht hier Erytheme mit tastbaren Infiltraten. Manchmal besitzt der Lupus erythematodes ein ausgesprochen massives Infiltrat, so daß die Herde sich tumorförmig erheben. Hier spricht man

dann von einem Lupus erythematodes tumidus. Manchmal findet man tiefe, schmerzhaftige Knotenbildungen mit entzündlich geröteter Oberfläche. Diese Form wird als Lupus erythematodes profundus Kaposi-Irgang genannt. Der Lupus erythematodes chronicus superficialis disseminatus ist durch seine zahlreichen bilateral auftretenden Herde charakterisiert. Extrem selten tritt der Lupus erythematodes chronicus hypertrophicus auf.

Der Lupus erythematodes chronicus zeigt typische erythematöse, infiltrierte Platten, scharf abgegrenzt aber von unregelmäßiger Gestaltung. Nach monatelangem Bestehen kann sich im Zentrum eine Athrophie mit Depigmentierung und Teleangiektasien entwickeln, während an der Peripherie die Krankheit mit Rötung, Infiltration und Hyperkeratose weiter-schreitet. Am behaarten Kopf entstehen auf diese Weise rundliche, atrophische, haarlose Stellen. Auch Lippen und Mundschleimhaut beteiligen sich gelegentlich am Krankheitsbild. Hier sieht man weißliche Hyperkeratosen auf gerötetem Grund. An den Ohren und Nasenflügeln, zwei Prädilektionsstellen, können sich im Laufe der Jahre mutilierende Defekte ausbilden, die an Mutilationen bei Lupus vulgaris erinnern und zum Namen Lupus erythematodes geführt haben (9). Schubweise Verschlimmerungen sind im Frühling und Sommer zu verzeichnen, Besserungen in der lichtarmen Zeit.

V. Bestimmung von Komplementbestandteil β_1 C-A und Immunoglobulinen

Ein weiterer Weg, einen Einblick in die autoallergische Natur des Lupus erythematoses zu bekommen, eröffnet sich durch die Bestimmung der Immunoglobuline und den Komplementbestandteilen, weil quantitative Änderungen dieser Größen indirekt eine Beteiligung immunbiologischer Parameter anzeigen könnten.

1. Das Komplement-System

Die heutigen Kenntnisse über das Komplement wurden insbesondere mit Hilfe der Säulenchromatographie im Zusammenhang mit der Entwicklung verfeinerter Meßmethoden wesentlich erweitert (32).

Die Komplexität der klassischen Komponenten C'1, C'2, C'3 und C'4 wurde durch die Darstellung von Untergruppen, deren Zahl auch heute noch nicht endgültig feststeht, demonstriert (32).

Durch die standardisierten Meßmethoden der hämolytischen Aktivität des Komplements, die den ehemaligen Methoden weit überlegen sind, wird der Komplementbestimmung mehr Aussagekraft verliehen (34).

Die Charakterisierung einer Untergruppe der Komponente C'3 als das β_{1C} -Protein (35, 36, 54) erlangte durch zwei Umstände besondere klinische Bedeutung: ihre gute Antigenität erlaubte einerseits die Herstellung spezifischer Antisera und ihre quantitative immunologische Bestimmung wurde damit möglich (32). Die Koppelbarkeit des β_{1C} -Globulins mit Fluoreszenzfarbstoffen ermöglichte

andererseits die direkte Darstellung von Komplement-bindenden Antigen-Antikörper-Komplexen im Gewebe. Auf diese Weise ist zum Beispiel experimentell bewiesen worden, daß die Immunkomplexe an der Basalmenbran der Epidermis bei Lupus erythematodes Komplement-bindend sind (49).

Aus den genannten Gründen wurde dann die Methode der Komplementbestimmung gewählt, weil von dem Komplementbestandteil β_{1C-A} auf eine allgemeine Komplementaktivität geschlossen werden kann.

2. Methoden zur Bestimmung von Immunoglobulinen.

Die Bestimmung der Immunoglobuline in Körperflüssigkeiten oder Gewebshomogenaten erfolgt mittels spezifischer Antiseren (43, 53). Sie liefert ein objektives Maß zur Beurteilung der Wirkung immunsuppressiver Substanzen (53) und ermöglicht die Lokalisierung der Antikörper einer gegebenen immunologischen Erkrankung in eine oder mehrere Immunoglobulinfraktionen (32).

Die Bedeutung der Bestimmung der Fraktionszugehörigkeit der Immunoglobuline wächst mit der Vertiefung unserer Kenntnisse über die Besonderheiten der einzelnen Immunoglobuline. Die Identifizierung als IgG, IgA oder IgM-Globulin ist wichtig für die Erklärung immunologischer Phänomene einer Erkrankung (29). Man kann damit auch die Spezifität eines im Gewebe nachgewiesenen Immunkomplexes prüfen.

Wichtig sind auch quantitative Analysen der Immunoglobuline während zytostatischer Behandlungen. BLÄKER (4) hat gezeigt, daß durch Zytostatika die Bildung von Immuno-

globulinen, den Trägern der humoralen Antikörper und die zellständigen Abwehrmechanismen supprimiert werden.

Erst in jüngster Zeit ist man in der Lage, das Substrat der Antikörper-Bildung, die Immunoglobuline, mit ausreichender Genauigkeit quantitativ zu bestimmen. Eine Immunsuppression kann sich im Abfall der einzelnen Immunoglobuline äußern.

Die Grundlage der meisten Methoden zur quantitativen Bestimmung der Antikörper sind folgende drei Indikatoren:

- die Agglutination,
- die Komplementbildung,
- die Präzipitation (32).

Die Anwendung einer Agglutinations- oder Komplementbindungsmethode setzt ein bekanntes Antigen voraus und liefert nur relative Werte, ermöglicht aber die Bestimmung eines spezifischen Antikörpers (32).

Viele Präzipitationsmethoden hingegen erlauben zwar die Bestimmung absoluter Mengen, weisen aber kein spezifischen Antikörper, sondern nur Proteinfraktionen, denen die betreffenden Antikörper angehören (Immunoglobuline) nach (35). Die quantitativen Änderungen der betreffenden Immunoglobulinfraktionen geben dann einen indirekten Hinweis auf die immunologische Reaktion auf ein auch unbekanntes Antigen. Nach den bisherigen Erfahrungen können die Immunoglobuline nur mit immunologischen Methoden, unter Ausnützung der spezifischen Antigenität, die in ihren H-Ketten verankert ist, verlässlich quantitativ bestimmt werden (29, 48). Diese Methoden beruhen fast immer auf einer spezifischen Immunpräzipitation zwischen Antigen und Antikörper.

Die gebräuchlichsten Immunpräzipitationsmethoden zur quantitativen Bestimmung von Immunglobulinen können grob in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Agarpräzipitationsmethoden
- 2) Photometrische Trübungsmessungen

ad 1) Eine Agarpräzipitationsmethode rein qualitativer Natur ist die Immunelektrophorese von GRABAR und WILLIAMS (21). Sie wird für klinische Zwecke meist entsprechend der Mikromodifikation von SCHEIDEGGER (42) durchgeführt. Im wesentlichen handelt es sich um eine Kombination von Proteineigenschaften: Trennbarkeit im elektrischen Feld, Diffusionsvermögen in Gelen und Präzipitationsreaktion mit spezifischen Antikörpern.

In der ersten elektrophoretischen Phase wird das unterscheidende Serum meist im Agar-Gel als Trägermedium fraktioniert. Die so getrennten Fraktionen läßt man anschließend gegen ein Antiserum diffundieren, welches spezifische Antikörper gegen die Proteine des fraktionierten Serums enthält. Am Ort der Begegnung von Proteinen und zugehörigen Antikörpern entstehen sichtbare Präzipitationslinien (32).

Zu den Methoden semiquantitativer Natur zählen die Methoden von OUDIN (40), OUCHTERLONY (38, 39), und FEINBERG (14, 15). Bei der einfachen linearen Immundiffusionsmethode nach OUDIN (40) wird das spezifische Antiserum (Antikörper) mit erwärmtem Agar gemischt und in Glasröhrchen gegossen. Der erstarrte Agar wird mit dem zu untersuchenden Serum

(Antigen) überschichtet. Das Antigen diffundiert in das Gel hinein und präzipitiert mit dem Antikörper. Die Höhe der meßbaren Präzipitationszone nach begrenzter Diffusionszeit gibt Auskunft über die Menge des Antigens.

Eine andere Agarpräzipitationsmethode, die semiquantitativer Natur ist, ist die unter der Bezeichnung "Doppeldiffusionstest" bekannte Methode nach OUCHTERLONY (38, 39). Bei diesem Verfahren werden in die Agar-Schicht einer Petri-Schale nur ein zentrales Loch, für die Aufnahme des spezifischen Antiserums beliebig viele peripher gelegene Löcher in gleicher Entfernung vom Zentrum und voneinander gestanzt. Die Füllung der peripheren Löcher ist in den einzelnen methodischen Varianten unterschiedlich (32).

- a) "Rosettentest": in die peripheren Löcher werden gleiche Mengen serienverdünnten Serums eingefüllt, die gerade noch eine sichtbare Präzipitationslinie mit dem Antiserum liefert.
- b) Modifizierte Methode nach FEINBERG (14,15):
in sechs oder acht periphere Löcher werden abwechselnd zwei Seren (Serum mit bekanntem und zum anderen Serum mit unbekanntem Proteingehalt) in der gleichen Verdünnung eingefüllt. Ist die Proteinkonzentration beider Seren gleich, so bilden die Präzipitationslinien ein gleichschenkeliges Sechs- bzw. Achteck. Wenn das nicht der Fall ist, so wird die Untersuchung mit kleineren oder größeren Verdünnungen des Serums mit unbekanntem Proteingehalt solange wiederholt, bis die Präzipi-

tationslinien beider Seren gleich lang sind. Aus dem dazu erforderlichen Grad der Verdünnung wird die Quantität des Proteins errechnet.

Die Rosetten-Methode hat den Vorteil der Einfachheit, liefert aber relative Werte.

Die FEINBERG-Methode ermöglicht den unmittelbaren Vergleich normaler und pathologischer Seren, ist aber wesentlich aufwendiger.

Zu den Agarpräzipitationsmethoden zählt auch die einfache radiale Immundiffusion von MANCINI (30). Es ist dies eine Methode rein quantitativer Natur. Im wesentlichen handelt es sich dabei um den Vergleich der Größe spezifischer Präzipitationsringe eines Testserums mit unbekannter Proteinzusammensetzung auf Agar-Immundiffusionsplatten. Diese Ergebnisse können natürlich von technischen Faktoren grundsätzlicher Natur beeinflusst werden. Diese Schwierigkeiten lassen sich aber durch geeignete Ausrüstung und technisches Einarbeiten beseitigen. Aus Stärke und Radius einer Präzipitationslinie kann eine Vermehrung bzw. Verminderung des betreffenden Proteins abgelesen werden, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß ein Überschuß an Antigen oder Antikörper die Stärke der Präzipitate ebenfalls beeinflussen kann. SCHEIDEGGER, KORNGOLD und v. LEEVEN, HERRMANN (18,19).

Die Meßgenauigkeit kann durch eine geeignete Technik und im Falle sehr hoher Werte durch zusätzliche Verdünnung des Serums erhöht werden. Die Meßergebnisse bei IgA-Globulinen scheinen dagegen infolge der Heterogenität der Moleküle dieser Fraktion nur in einem zur Zeit nicht näher definierbaren Ausmaß gültig zu sein.

Die einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI (30) in Modifikation von AUGENER (1) ist eine Weiterentwicklung der OUDIN'schen Methode. Zur Errechnung der Werte ist folgendes zu beachten: die Kreisfläche bzw. das Quadrat des Durchmessers oder des Radius der sich bildenden Präzipitationsringe verhält sich unter bestimmten Voraussetzungen den Proteinemengen direkt proportional (32). Eine Eichkurve, die unter Berücksichtigung des bekannten Proteingehaltes und der Größe der Präzipitationsringe der drei Testserenverdünnungen aufgestellt wird, ermöglicht die Ablesung der absoluten Proteinwerte in mg Eiweiß/100 ml (32).

- ad 2) Die photometrischen Trübungsmessungen sind ebenfalls Methoden rein quantitativer Natur. Sie ermöglichen wie zum Beispiel das Verfahren von SCHULTZE und SCHWICK (43), die Ermittlung absoluter Proteinwerte. Hierbei wird die durch die Antigen-Antikörper-Reaktion verursachte Trübung photometrisch ermittelt. Voraussetzung ist allerdings die Aufstellung einer Eichkurve mit bekannten Mengen des zu untersuchenden Proteins bei gleichbleibendem Antiserum-Titer. Da die Eichkurve infolge des bekannten Phänomens beim Antigen-Überschuß nur in einem bestimmten Abschnitt die tatsächlichen Mengenverhältnisse wiedergibt (aufsteigender Schenkel), erfordert die Untersuchung eines Serumproteins oft mehrere Trübungsmessungen mit unterschiedlichen Verdünnungen.

Aus den Ausführungen geht hervor, daß zu quantitativen Bestimmungen unter Berücksichtigung der Zuverlässigkeit und Einfachheit, sowie vor allen Dingen der Möglichkeit der Bestimmung absoluter Proteinmengen am ehesten die Methoden rein quantitativer Natur geeignet waren und die Wahl der einfachen radialen Immundiffusion von MANCINI (30) motivieren.

VI. Kurze Darstellung der Ergebnisse anderer

Untersuchungen über das Verhalten des Komplements sowie der Immunoglobuline bei Lupus erythematodes wurden von verschiedenen Autoren mit verschiedenen Methoden durchgeführt. Eine kurze Darstellung soll zeigen, daß die Ergebnisse sich widersprechen (Tab. 1).

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit erneut Untersuchungen an Lupus erythematodes Patienten durchzuführen, aber diesmal mit einer einzigen, dafür aber um so geeigneteren Methode, der einfachen radialen Immundiffusion von MANCINI (30).

1. Ergebnisse anderer Autoren bei Lupus erythematodes acutus und subacutus

Die bisherigen Kenntnisse über das quantitative Verhalten der Immunoglobuline bei Lupus erythematodes beruht fast ausnahmslos auf immunelektrophoretischen Analysen.

BACHMANN und Mitarb. (2) haben bei ihren Untersuchungen die einfache lineare Diffusion nach OUDIN (40) angewendet.

SELIGMANN (44) untersuchte 47 Patienten mit acutem Lupus erythematodes immunelektrophoretisch und fand in den meisten Fällen eine Vermehrung von IgA-Globulinen, die fast immer mit einer Vermehrung von IgG-Globulinen parallel ging. Die IgM-Globulin-Fraktion lag nur in der Hälfte der Fälle höher als normal. Die IgM-Vermehrung war gewöhnlich mäßig, in sieben Seren jedoch erheblich (32).

HEREMANS (20) fand nur eine geringgradige Erhöhung der IgA- und IgM-Globuline, jedoch eine stärkere Erhöhung der IgG-Globuline.

HERRMANN und SCHULTZ (18) bestätigen die Zunahme der IgG-Globuline im Serum von Patienten mit acutem Lupus erythematodes in den untersuchten drei Fällen. Das IgA-Globulin war in einem Fall stark vermehrt, bei dem zweiten "nicht dargestellt" und beim dritten normal. Bei allen drei Patienten lagen die IgM-Globuline im Normbereich.

BACHMANN und Mitarb. (2) beobachteten bei einer Patientin mit Lupus erythematodes acutus disseminatus das völlige Fehlen von IgA-Globulin bei normalem IgM-Globulin-Gehalt und erhöhtem IgG-Globulin-Spiegel. Zwölf Verwandte, einschließlich einer Schwester, die gleichfalls an Lupus erythematodes acutus disseminatus litt, zeigten IgA-Globulin-Werte im Normbereich.

Ähnlich divergent sind die immunoelktrophoretischen Befunde auch bei anderen Krankenkollektiven (32).

SELIGMANN und HANAU (44) unterstreichen in ihren Arbeiten besonders eine Verminderung der β_{1A} -Globuline und

die Vermehrung der β_{2A} -Globuline sowie die dazu parallele Vermehrung der γ -Globuline, die in der Mehrzahl der Fälle zu beobachten ist. Als charakteristisch bezeichnen sie ebenfalls die Verminderung von Albuminen, die sie fast immer festgestellt haben. Die α_1 -Globuline waren nur wenig verändert, die α_2 -Globuline oft vermehrt.

BRATKOWSKA-SENIOW (5) hat bei seinen Untersuchungen von acuten und subacuten Lupus erythematodes Patienten ebenfalls eine Verminderung der Albumine und auch der β_{1A} -Globuline festgestellt, die möglicherweise der β_{1A} -Globulinen nach SELIGMANN und HANAU entsprechen. Außerdem trat bei BRATKOWSKA-SENIOW im allgemeinen eine Vermehrung der γ -, β_{2A} -Globuline und nur in einem Teil der Fälle der α_2 -Makroglobuline auf.

BREHM (6) hat Untersuchungen vorgenommen und festgestellt, daß beim acuten und subacuten Lupus erythematodes meist eine erhebliche γ -, IgA- und IgM-Vermehrung, sowie eine Vermehrung der α_1 - und α_2 -Globuline und eine Hypalbuminämie vorlagen. BREHM stellte bei einer Patientin mit Lupus erythematodes subacutus fest, daß die Präzipitationslinie des β_{1C} -Globulins trotz schwerster dysproteinämischer Veränderungen vorhanden war.

SELIGMANN (44) hat als erster hingewiesen, daß es beim acuten und subacuten Lupus erythematodes zu einer Verminderung oder sogar zu einem Fehlen von β_{1C} -Globulin, welches zur dritten Komponente des Komplements gehört, kommt.

2. Ergebnisse anderer Autoren bei Lupus erythematoses chronicus

HERRMANN und SCHULTZ (18) haben neben den Seren von Patienten mit Lupus erythematoses acutus und subacutus auch acht Seren von Patienten mit Lupus erythematoses chronicus disseminatus untersucht. Es ergab sich folgende Immunglobulin-Konstellation (32):

IgG: viermal normal, viermal vermehrt bis stark vermehrt,
IgM: dreimal normal, zweimal vermehrt, einmal vermindert,
IgA: zweimal normal, zweimal vermehrt, fünfmal fehlend.

JABLONSKA und Mitarb. (23) konnten fast in allen Fällen von Lupus erythematoses chronicus discoides (insgesamt elf Fälle) eine Vermehrung der IgM-Globuline, teilweise auch der " β_2 -Globuline" (hierunter reihen die Verfasser sowohl das β_{2A} -Globulin (γ_A) ein, als auch das β_{2B} -Globulin (β_{1C}) feststellen.

Das gleiche Bild bot sich auch bei Lupus erythematoses subacutus, während bei Lupus erythematoses acutus eine eindeutige Vermehrung der IgM-Globuline in allen Formen der Lupus erythematoses als Ausdruck einer einheitlichen Pathogenese vorlag.

Die gleichfalls beobachtete IgG-Vermehrung war nach Angaben der Verfasser in gewissem Sinne der IgM-Erhöhung umgekehrt proportional (32).

Tabelle 1

Ergebnisse anderer Autoren

AUTOR	Zahl Pat.	Krankheit	Methode	IgG	IgA	IgM	β_2A	Alb.	γ -GL	α_2 -GL	α_1 -GL
SELIGMANN	47	LE.ac.,sub- ac.	Imm.elektroph.	↑	↑	↑↓					
HERMANS		"	"	↑	↑	↑					
Herrmann u. Schulz	3	"	"	↑	↑ n	n					
BACHMANN	1	"	"	↑	n	n					
Seligmann u. Hanau		"	"	↑			↓	↓	↑	↑↓	↑
Bratkowska-Seniow		"	"	↑			↓	↓	↑		↑↓
BREHM		"	"	↑	↑	↑		↓	↑	↑	↑
JABLONSKA		"	"	↑		↑					
Herrmann u. Schulz	8	LE.chron. diss.	"	n ↑	n ↑	n ↑↓					
Herrmann u. Schulz	30	" disc.	"	↑ n	n ↓ ↑	↑ n					
JABLONSKA u. Mitarb.	11	" diss. u. disc.	"	↑		↑	↑				

ac. = acutus

subac. = subacutus

diss. = disseminatus

disc. = discoides

Imm.elektroph. = Immunelektrophorese

↑ = Erhöhung

↓ = Erniedrigung

n = normal

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

=====

I. Material und Methode

1. Material

Zur Untersuchung gelangte das Blutserum von 18 Patienten, die stationär in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München behandelt worden sind.

Drei davon litten an einem Lupus erythematodes acutus oder subacutus, die restlichen wiesen einen oder mehrere Herde eines Lupus erythematodes chronicus auf.

In den Seren wurden die Komplementbestandteile β_{1C} -A sowie die Immunoglobuline IgG, IgA und IgM quantitativ bestimmt.

Gleichzeitig wurden bei allen Patienten papierelektrophoretisch die Serumproteine bestimmt, die Blut-senkungsgeschwindigkeit ermittelt und der LE-Zell-Faktor untersucht.

2. Methoden

Das Blut wurde allen Patienten durch eine Punktion der Kubitalvene entnommen. Anschließend wurde es bei 2500 U/pro Minute zentrifugiert und so das Serum gewonnen, welches in der Tiefkühltruhe bei -20°C aufbewahrt werden konnte.

Die quantitative Bestimmung des Komplementbestandteiles sowie der Immunglobuline erfolgte dann mit spezifischen "Partigen^R-Agar-Platten" nach dem Prinzip der einfachen radialen Immundiffusion von MANCINI (30). Bei den Agar-Platten handelt es sich um runde Plastikschrälen, die mit einer gleichmässigen Schicht von Agar bedeckt sind. Diese Schicht ist eine homogene standardisierte Mischung von Agar und spezifischem Antiserum. Lächer in der Agar-Schicht nehmen die zu untersuchenden Seren auf.

Als Testserum wurde ein Standard-Humanserum verwendet. Die Proteinzusammensetzung dieses Serums war bekannt. Es enthielt die Immunglobuline und β_{1A} in bestimmten Konzentrationen. Die Auswertung des einzelnen Proteingehaltes erfolgte über Bezugsgrößen.

Festgestellt wurde, daß folgende Werte von Komplementbestandteil β_{1C-A} sowie von den Immunglobulinen IgG, IgA und IgM als Normalwerte bei Gesunden angesehen werden können (32):

β_{1C-A} hat einen Normalwert von etwa 100 mg/ml, der von IgG liegt bei 1300 mg %, von IgA bei 190 mg % und der Normalwert von IgM bei etwa 230 mg %.

II. Klinische Erscheinungsformen des Lupus erythematoses bei den untersuchten Patienten

Bei den drei an Lupus erythematoses acutus und subacutus erkrankten Patienten konnte jeweils eine Beteiligung innerer Organe festgestellt werden. Die Beteiligung der inneren Organe äußerte sich als Myocarditis, Pericarditis, Conjunctivitis, pneumonisches Infiltrat, Splenomegalie,

Hepatomegalie, spezifische Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag und Arthritis.

Der acute Lupus erythematoses zeigte bei den drei Patienten typische Hautveränderungen. Die meisten Herde erschienen als infiltrierte erythematöse Platten mit leicht glänzender Oberfläche und waren hellrot. Seltener konnten im Herdbereich auch weißliche bis schmutzigbräunliche feine follikuläre Hyperkeratosen beobachtet werden. Hier konnte auch häufig eine Hyperästhesie auf Berührung nachgewiesen werden. Zentrale Atrophien waren an keinem der Herde deutlich zu erkennen. Gleichzeitig waren Gesicht, Stamm und Extremitäten mit befallen. Bevorzugte Lokalisationen im Gesicht waren: Stirnpartie, Nasenrücken, Nasenspitze, die medialen Wangenteile und das Haaransatzgebiet. Die Größe der Herde war recht unterschiedlich und reichte von glasstecknadelkopf - über reiskorn- und linsengroßen Erythemen bis zu solchen, die weite Teile des Körpers erfaßten.

Die untersuchten fünfzehn Patienten mit Lupus erythematoses chronicus zeigten alle eine Beteiligung des Gesichtes. Es waren dabei hauptsächlich Nasenrücken, mittlere Wangenpartien und Stirnpartie betroffen. Bei manchen Patienten zeigten die Ohrmuscheln sowie die prä- und retroaurikulären Hautgebiete entsprechende Veränderungen. Sechs der Patienten konnten aufgrund der Lokalbefunde dem Lupus erythematoses chronicus superficialis disseminatus zugeordnet werden. Sie zeigten außer den für den Lupus erythematoses typischen Lokalisationsstellen Herde an den Armen, mit Betonung der Streckseiten, an den Händen, zusätzlich am Hals, Brustausschnitt, sowie an Rücken und Füßen. Der Nagelpfalz-

bereich war oft verändert und zeigte kleinste hämorrhagische Punkte, die sich durch eine ausgeprägte Druckschmerzhaftigkeit auszeichneten.

Typischerweise wurden erythematöse, infiltrierte Platten mit scharfer Begrenzung und unregelmäßiger Konfiguration beobachtet. Die Herdoberfläche zeigte oft follikuläre Hyperkeratosen. Man sah elevierte erythematöse Herde von rundlicher und ovaler Form. Oft waren zentrale Atrophien und eingesunkene Narben zu verzeichnen. In allen Fällen ließ sich auch eine follikuläre Hyperkeratose an der Herdoberfläche nachweisen, wodurch beim Darüberstreichen ein reibeisenartiges Gefühl vermittelt wurde. Soweit Veränderungen im Nagelpfalszbereich vorhanden waren, erschienen sie oft als Teleangiektasien, strichförmige Blutungen mit hyperkeratotischen, rissigen Nagelhäutchen.

Die Größe der Einzelherde war recht unterschiedlich. Am häufigsten zu sehen waren einmarkstückgroße Erytheme. Ebenso vertreten waren aber auch die pfenniggroßen und oft fünfmarkstückgroßen Herde, manche bis 6 x 4 cm groß.

C. ERGEBNISSE

=====

I. Ergebnisse quantitativer Bestimmung von Immunoglobulinen und Komplementbestandteil nach MANCINI

Mit Hilfe der radialen Immundiffusion von MANCINI (30) konnte festgestellt werden, daß die Werte der Immunglobuline IgG, IgA, IgM sowie die Werte des Komplementbestandteiles β_{1C-A} von den Werten eines Hautgesunden abweichen. Diese Werte sind in Tab.2 festgehalten.

1. Ergebnisse beim Lupus erythematoses acutus und subacutus

IgG: Der Normalwert liegt bei ungefähr 1300 mg %. Der hier erhaltene Mittelwert lag dagegen bei 1800 mg%. Damit zeichnete sich eine eindeutige Erhöhung des IgG ab.

IgA: Während sich der Normalwert bei 190 mg % bewegt, hatte sich hier ein Mittelwert von 355 mg % ergeben, der für eine klare Erhöhung von IgA spricht.

IgM: Der Normalwert beträgt ca. 230 mg %. Der errechnete Mittelwert lag dagegen etwas höher, nämlich bei 268,6 mg %. Auch hier konnte man die Tendenz zu höheren Werten als es die Normalwerte sind, feststellen.

β_{1A} : Der Komplementbestandteil lag mit seinem Mittelwert von 109,3 mg % etwas höher als der Normalwert, der ungefähr 100 mg % beträgt.

2. Ergebnisse beim Lupus erythematodes chronicus

IgG: Der Normalwert beträgt rund 1300 mg %, der errechnete Mittelwert lag bei 2145 mg % und spricht für eine starke Erhöhung von IgG.

IgA: Auch hier zeichnete sich eine starke Erhöhung ab, da der Normalwert bei 190 mg % liegt, der Mittelwert sich aber bei 469,3 mg % befand.

IgM: Bei einem Normalwert von 230 mg % und einem errechneten Mittelwert von 172,5 mg % ist eine Erniedrigung des IgM zu verzeichnen gewesen.

β_{1A} : Es hatte sich ein Mittelwert von 94,1 mg % ergeben. Nachdem der Normalwert aber bei 100 mg % liegt, muß hier ebenfalls von einer Erniedrigung gesprochen werden.

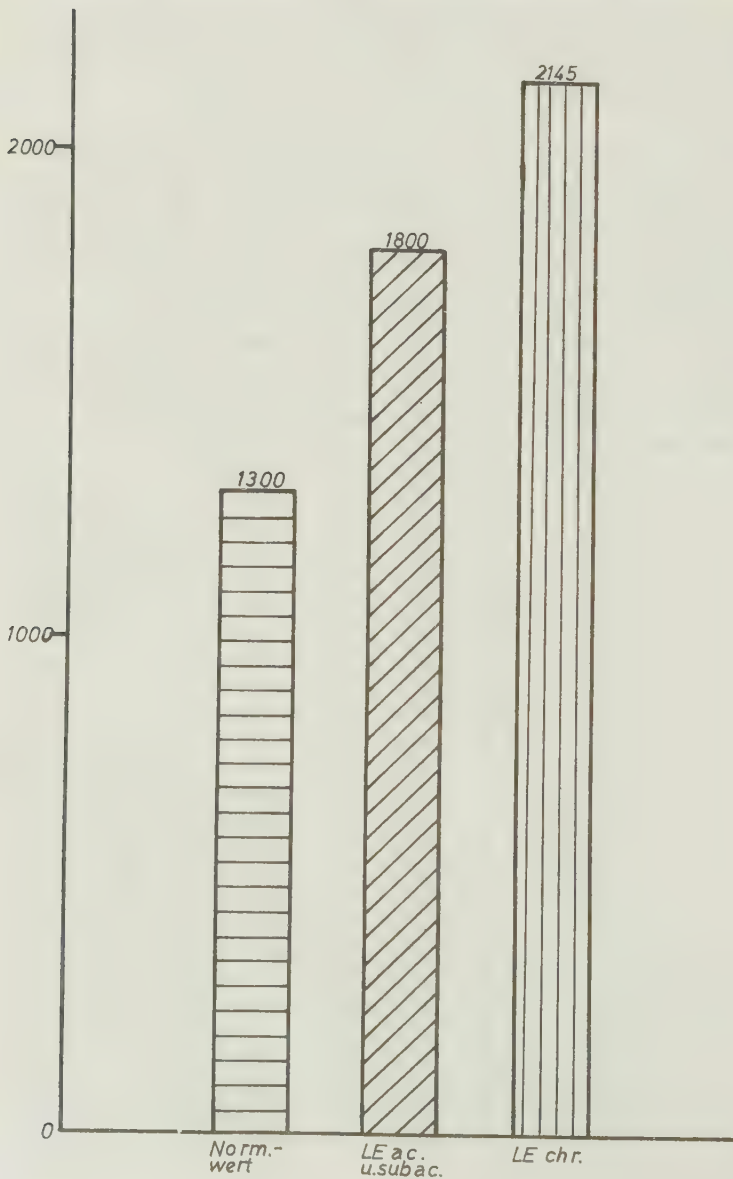
T a b e l l e 2

Ergebnisse der quantitativen Bestimmung von Komplementbestandteil β_{1C-A} und der Immunglobuline IgG, IgA und IgM mit Hilfe der radialen Immundiffusion von MANCINI (30).

mg %	Ig G	Ig A	Ig M	β_{1A}
Normalwert	1300	190	230	100
<i>L. erythematodes</i> <i>acutus und</i> <i>subacutus</i>	1800	230	352	110
	1900	545	270	138
	1700	290	184	80
<i>L. erythematodes</i> <i>chronicus</i>	3625	525	80	88
	1975	325	136	76
	2350	180	188	124
	1125	310	80	100
	2150	735	350	186
	1125	215	140	86
	1075	540	62	70
	1425	370	250	36
	1600	415	120	94
	2500	250	244	88
	2525	785	224	142
	2700	940	54	70
	3175	610	246	114
	2225	510	268	64
	2600	330	146	74

T a b e l l e 3

Normal- und Mittelwerte von IgG bei Lupus erythematodes
acutus, subacutus und Lupus erythematodes chronicus.



T a b e l l e 4

Einzelwerte von IgG bei Lupus erythematodes acutus,
subacutus und Lupus erythematodes chronicus.

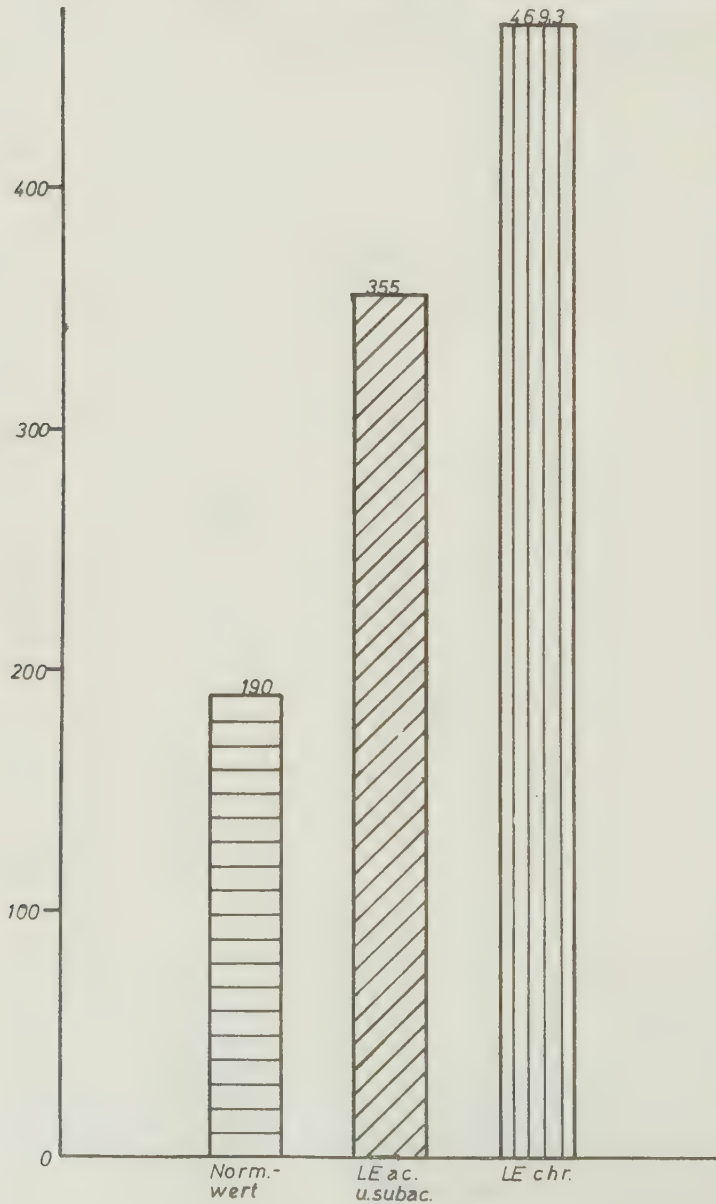
● = Lupus erythematodes acutus, subacutus

○ = Lupus erythematodes chronicus



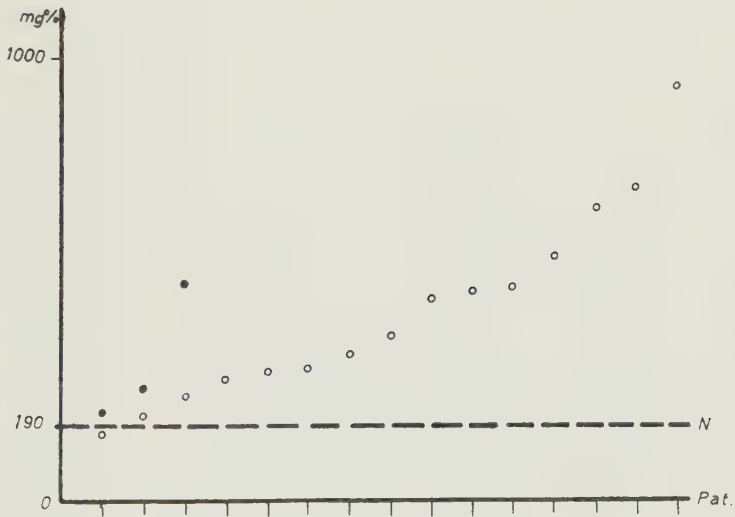
T a b e l l e 5

Normal- und Mittelwerte von IgA bei Lupus erythematodes
acutus, subacutus und Lupus erythematodes chronicus.



T a b e l l e 6

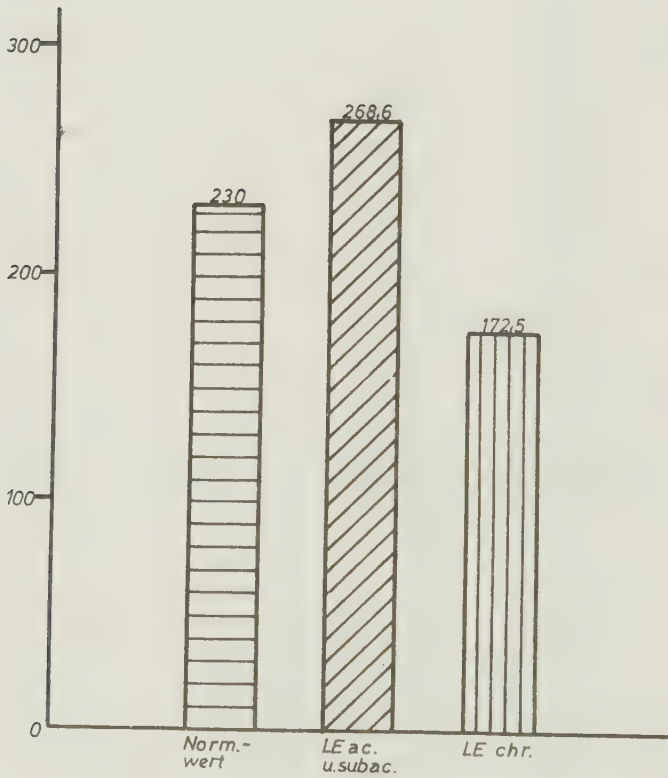
Einzelwerte von IgA bei Lupus erythematodes acutus,
subacutus und Lupus erythematodes chronicus.



- = Lupus erythematodes acutus, subacutus
- = Lupus erythematodes chronicus

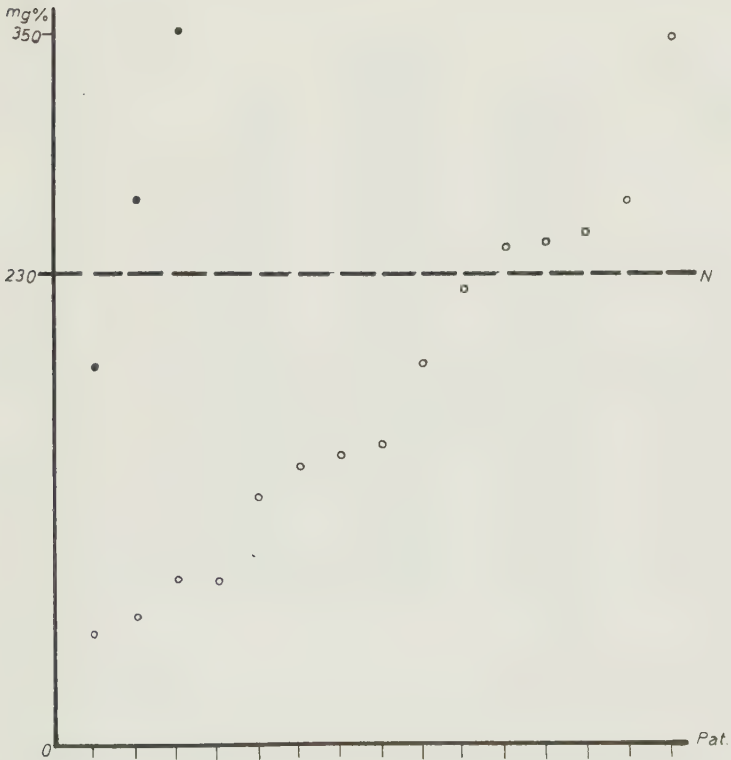
T a b e l l e 7

Normal- und Mittelwerte von IgM bei Lupus erythematodes
acutus, subacutus und Lupus erythematodes chronicus.



T a b e l l e 8

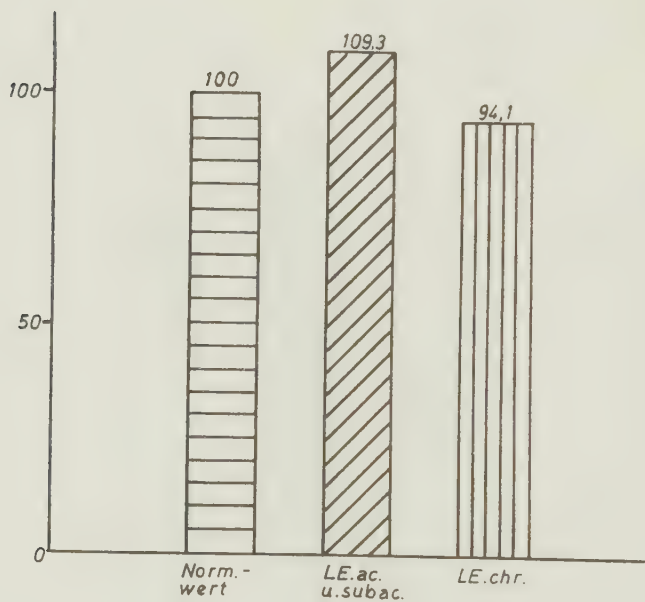
Einzelwerte von IgM bei Lupus erythematoses acutus,
subacutus und Lupus erythematoses chronicus.



- = Lupus erythematoses acutus, subacutus
- = Lupus erythematoses chronicus

T a b e l l e 9

Normal- und Mittelwerte von Komplementbestandteil β_{1C-A}
bei Lupus erythematodes acutus, subacutus und Lupus
erythematodes chronicus



T a b e l l e 10

Einzelwerte von Komplementbestandteil β_{10A} bei Lupus erythematodes acutus, subacutus und Lupus erythematodes



- = Lupus erythematodes acutus, subacutus
- = Lupus erythematodes chronicus

II. Ergebnisse der Papierelektrophorese

Die papierelektrophoretischen Ergebnisse haben gezeigt, daß die Werte von Albuminen und Globulinen bei Lupus erythematodes-Patienten von denen Hautgesunder abweichen.

1. Ergebnisse beim Lupus erythematodes acutus und subacutus

Albumin: Der Normalwert liegt bei 60 g%. Der aus den Einzelwerten (Tab. 11) errechnete Mittelwert lag bei 39,3 g%, das heißt, daß beim Albumin eine starke Verminderung stattgefunden hat.

α_1 -Globulin: Hier liegt der Normalwert bei 4 g%, der Mittelwert aber war bei weitem höher, nämlich bei 8,8 g%.

α_2 -Globulin: Auch hier ist eine starke Vermehrung festzustellen gewesen, nachdem der Normalwert 8 g%, der Mittelwert dagegen 20,0 g% betragen haben.

β -Globulin: Eine nur geringe Vermehrung zeigte das β -Globulin, das einen Mittelwert von 15,6 g% aufgewiesen hatte. Der Normalwert liegt um 12 g%.

γ -Globulin: Der Normalwert liegt um 16 g%. Wesentlich erhöht erschien der Mittelwert von 25,1 g%. Die steigende Tendenz ist klar ersichtlich.

2. Ergebnisse beim Lupus erythematodes chronicus

Albumin: Der Normalwert beträgt 60 g%, der errechnete Mittelwert 54,3 g%, das heißt also, daß eine leichte Verminderung des Albumingehaltes im Serum zu verzeichnen gewesen ist.

α_1 -Globulin: Hier lag der gefundene Mittelwert von 4,7 g% nur knapp über dem Normalwert, der 4 g% beträgt.

α_2 -Globulin: der errechnete Mittelwert stimmte mit dem Normalwert von 8 g% überein.

β -Globulin: Bei einem Normalwert von 12 g% konnte hier von einer leichten Verminderung (Mittelwert von 10,8 g%) gesprochen werden.

γ -Globulin: Wie in den Fällen des Lupus erythematodes acutus und subacutus war auch hier eine Vermehrung von γ -Globulin festzustellen. Der Normalwert liegt bei 16 g%, der Mittelwert bei 21,9 g%.

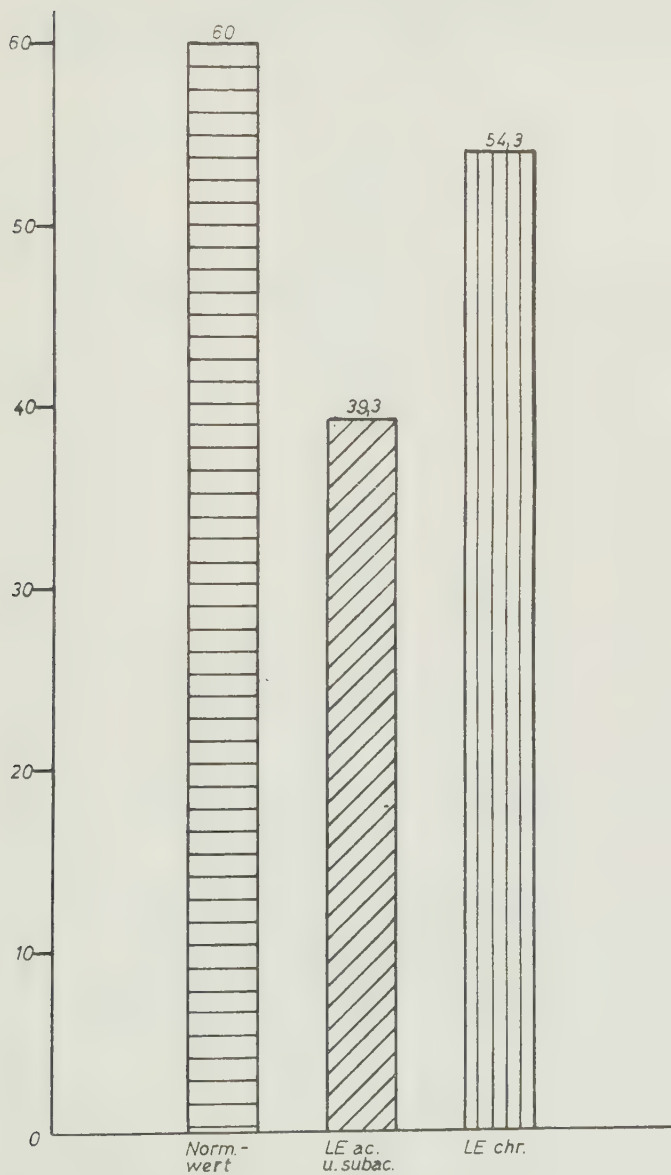
T a b e l l e 11

Ergebnisse der Papierelektrophorese

g %	Albumin	α_1 Globulin	α_2 Globulin	β -Globulin	γ -Globulin
Normalwert	60	4	9	12	16
<i>L. erythematodes</i> <i>acutus</i> und <i>subacutus</i>	45.0	14.5	29.0	15.0	23.5
	38.0	7.0	15.0	18.0	22.0
	35.0	5.0	16.0	14.0	30.0
<i>L. erythematodes</i> <i>chronicus</i>	49.0	3.0	7.0	9.0	32.0
	45.5	3.5	9.0	8.0	30.0
	67.0	3.0	5.0	8.0	17.0
	69.0	3.0	7.0	10.0	11.0
	52.0	7.0	6.0	11.0	22.0
	55.0	5.0	9.0	11.0	20.0
	54.0	5.0	8.0	16.0	14.0
	71.0	2.0	5.0	7.0	15.0
	49.0	6.0	10.0	14.0	21.0
	42.0	6.0	12.0	14.0	26.0
	59.0	3.0	5.0	10.0	23.0
	38.0	5.5	13.5	14.5	28.5
	46.0	3.0	9.0	10.0	31.0
	56.5	3.5	8.0	12.0	20.0
	62.5	13.0	7.5	8.0	19.0

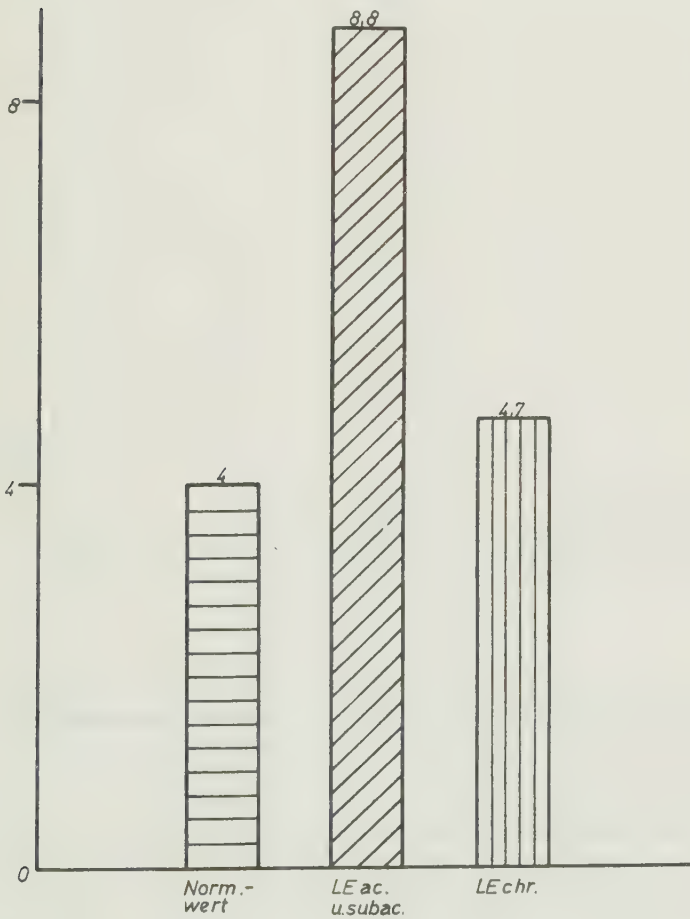
Tabelle 12

Normal- und Mittelwerte von Albumin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus.



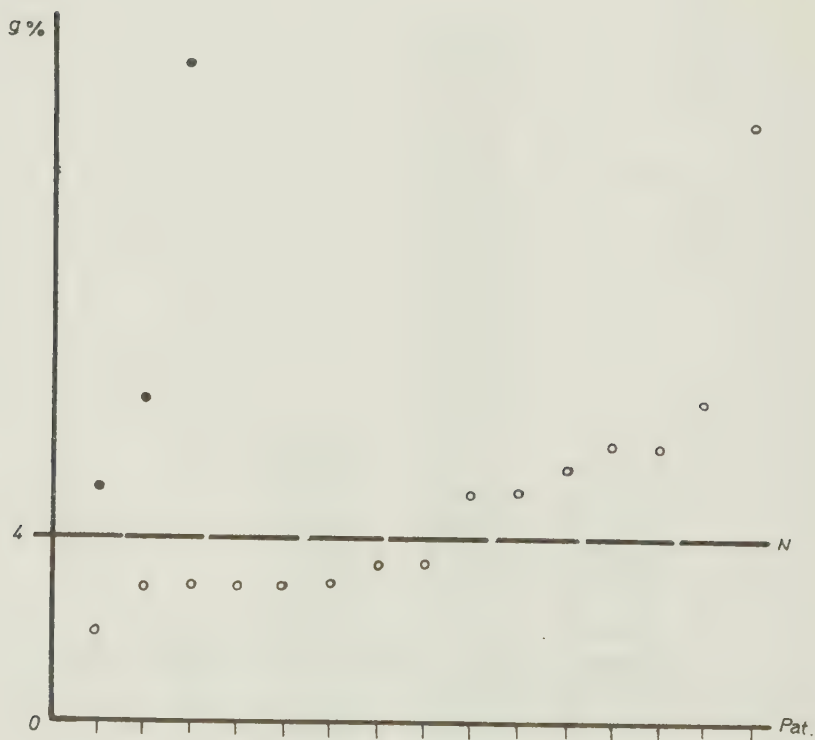
T a b e l l e 14

Normal- und Mittelwerte von α 1-Globulin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematodes chronicus.



T a b e l l e 15

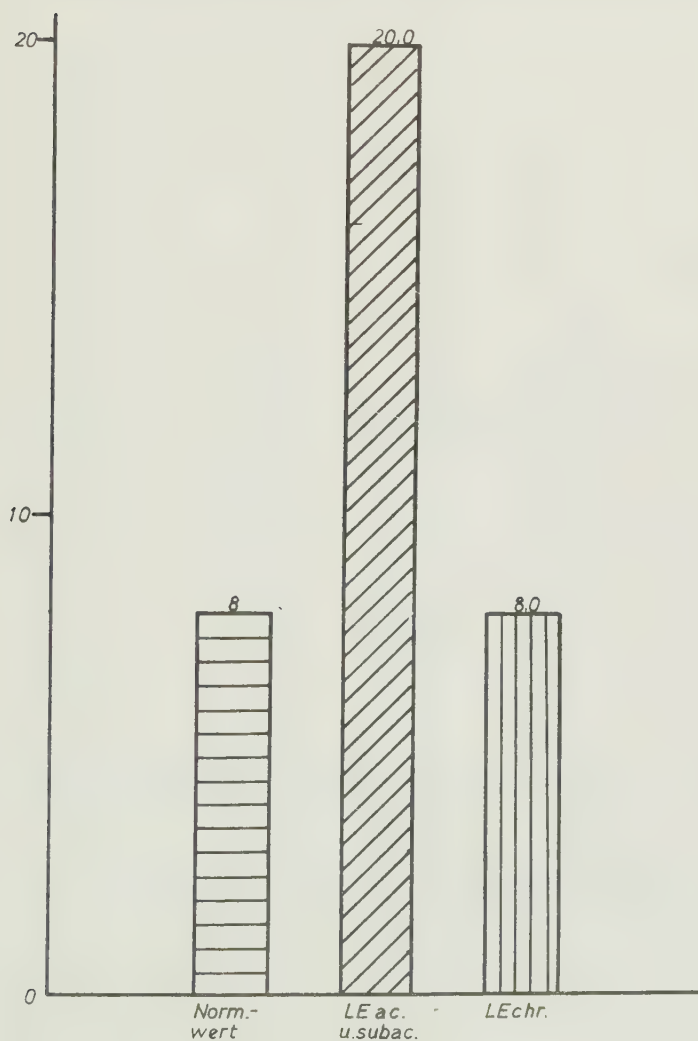
Einzelwerte von α 1-Globulin bei Lupus erythematodes acutus, subacutus und Lupus erythematodes chronicus.



- = Lupus erythematodes acutus, subacutus
- = Lupus erythematodes chronicus

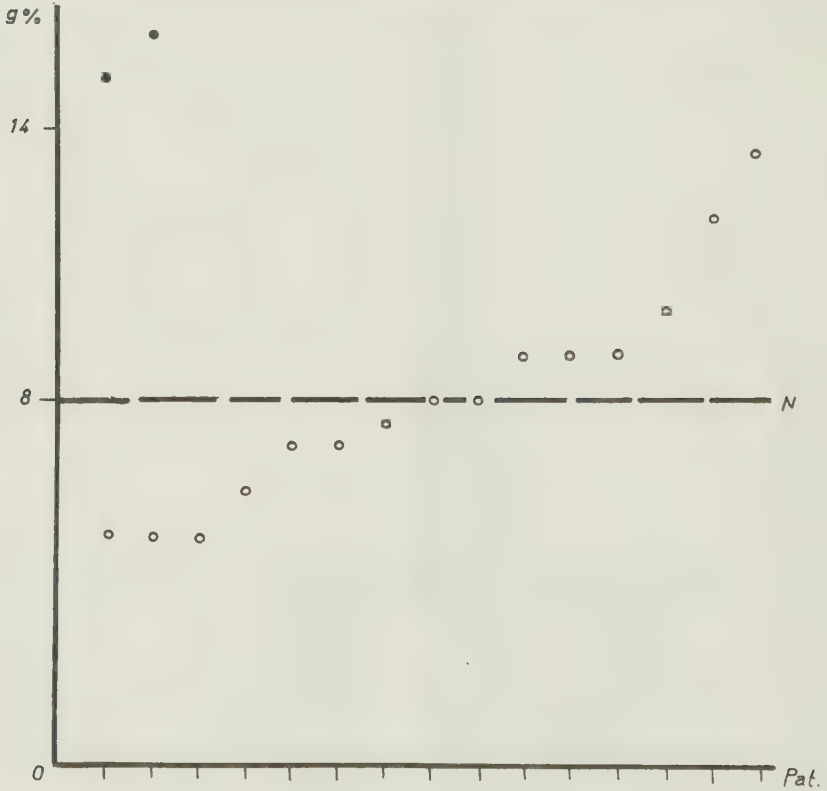
T a b e l l e 16

Normal- und Mittelwerte von α_2 -Globulin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus.



T a b e l l e 17

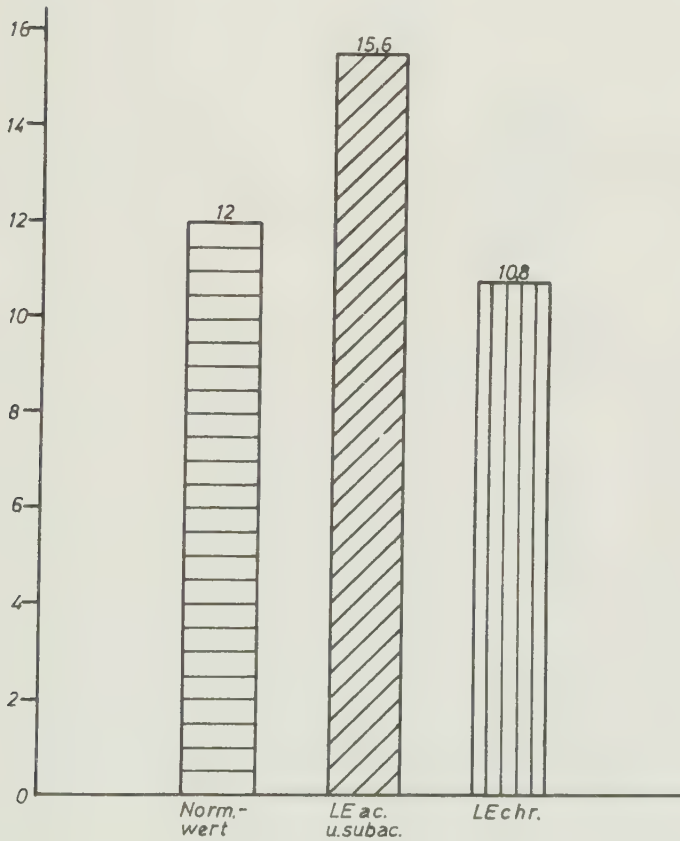
Einzelwerte von α 2-Globulin bei Lupus erythematoses
acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus.



- = Lupus erythematoses acutus, subacutus
- = Lupus erythematoses chronicus

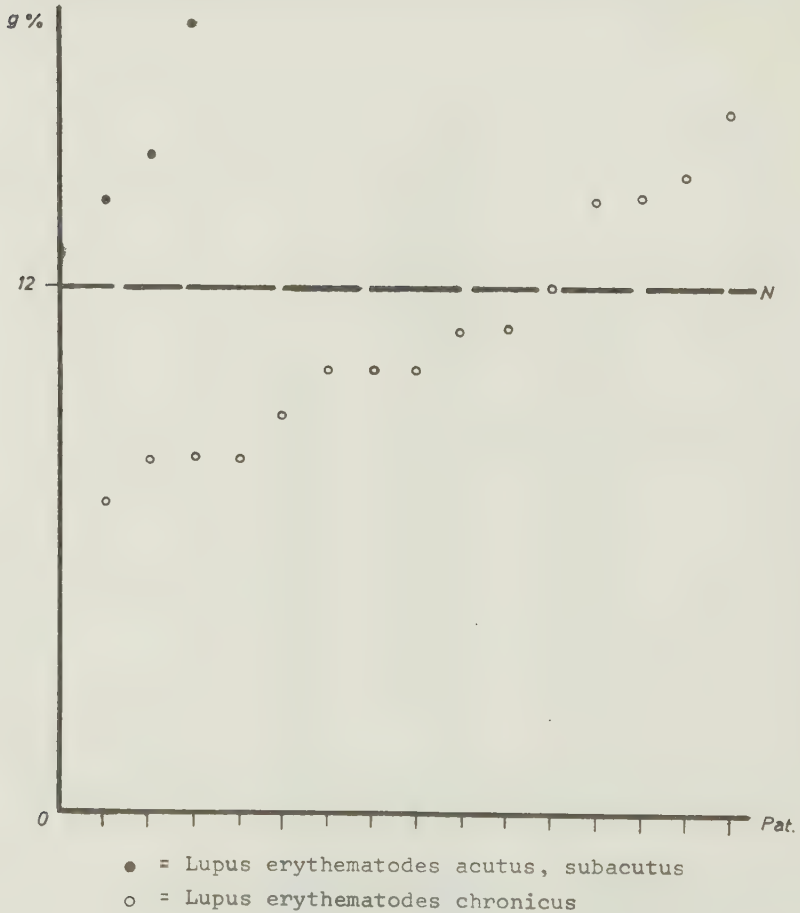
T a b e l l e 18

Normal- und Mittelwerte von β -Globulin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus.



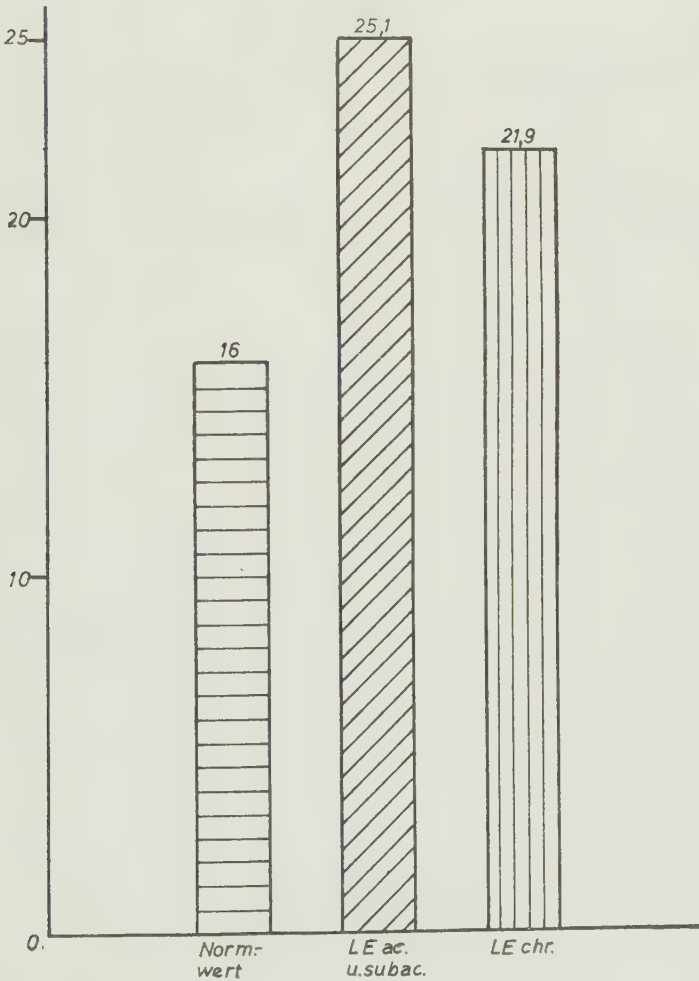
T a b e l l e 19

Einzelwerte von β -Globulin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus.



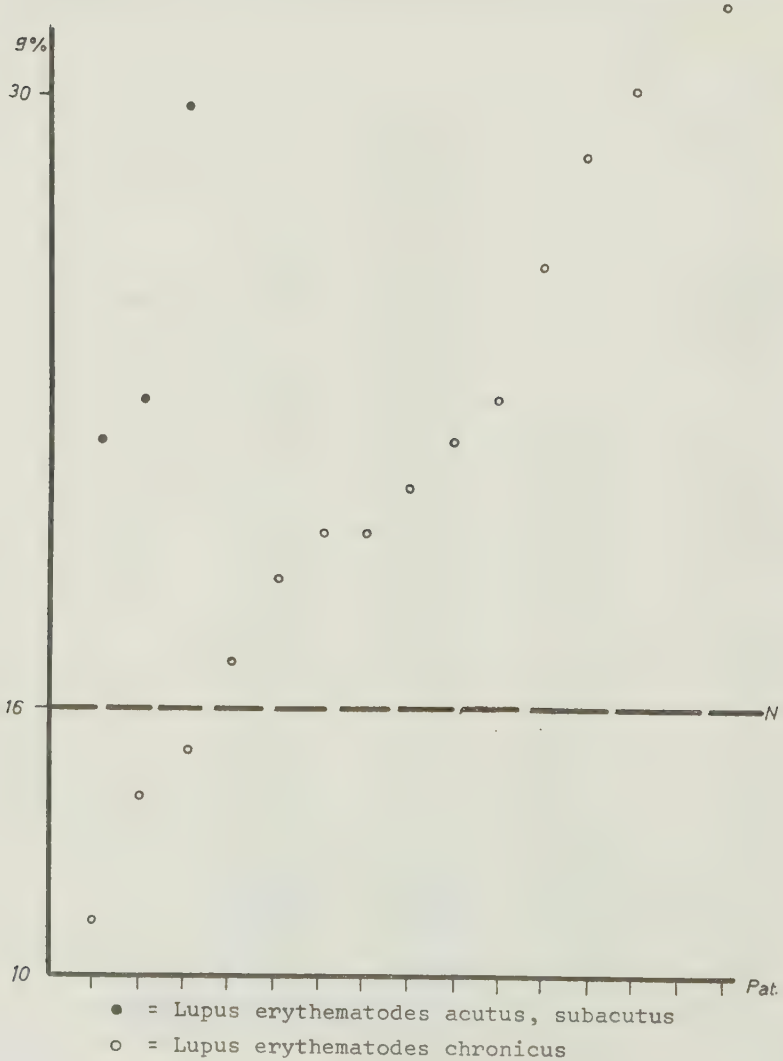
T a b e l l e 20

Normal- und Mittelwerte von γ -Globulin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus



T a b e l l e 21

Einzelwerte von γ -Globulin bei Lupus erythematoses acutus, subacutus und Lupus erythematoses chronicus



III. Konkordanz und Diskordanz zwischen Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus

T a b e l l e 22

Lupus erythematodes acutus	Lupus erythematodes chronicus
IgG: Erhöhung	IgG: Erhöhung
IgA: Erhöhung	IgA: Erhöhung
IgM: leichte Erhöhung	IgM: Erniedrigung
B1A: leichte Erhöhung	B1A: leichte Erniedrigung

Anhand der Ergebnisse der quantitativen Bestimmung von Immunoglobulinen und Komplementbestandteil sind Übereinstimmungen sowie Unterschiede zwischen der acuten und chronischen Form des Lupus erythematodes (Tab. 22) festzustellen:

Von den Immunoglobulinen zeigen IgG und IgA sowohl beim Lupus erythematodes acutus wie auch beim Lupus erythematodes chronicus eine eindeutige Erhöhung. IgM dagegen verhält sich nicht so ganz einheitlich.

Während beim Lupus erythematodes acutus leicht erhöhte Werte verzeichnet werden konnten, zeigten die Werte bei dem Lupus erythematodes chronicus eine Erniedrigung von IgM an. Der Komplementbestandteil war ebenfalls unterschiedlich: beim Lupus erythematodes acutus leicht erhöht, beim Lupus erythematodes chronicus leicht erniedrigt.

Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Auswertung der papierelektrophoretischen Ergebnisse (Tab. 23):

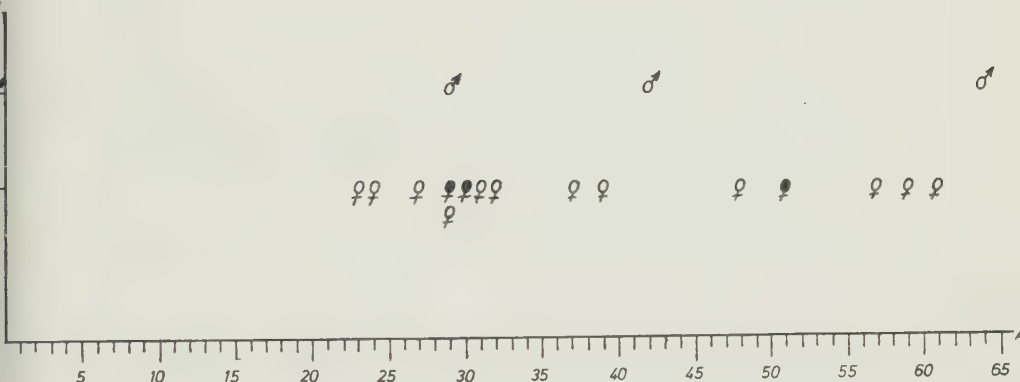
T a b e l l e 23

Lupus erythematosus acutus	Lupus erythematosus chronicus
Albumin: Verminderung	Albumin: leichte Verminderung
α_1 -Glob.: Vermehrung	α_1 -Glob.: durchschnittlich unverändert
α_2 -Glob.: Vermehrung	α_2 -Glob.: durchschnittlich unverändert
β -Glob.: leichte Vermehrung	β -Glob.: durchschnittlich unverändert
γ -Glob.: Vermehrung	γ -Glob.: Vermehrung

Das Albumin ist beim Lupus erythematosus acutus als auch beim Lupus erythematosus chronicus vermindert, während das γ -Globulin bei beiden eine eindeutige Vermehrung zeigt. Die anderen Globuline, α_1 , α_2 und β -Globulin, haben insofern Diskordanzen gezeigt, als sie beim Lupus erythematosus acutus vermehrt aufgetreten sind, während sie beim Lupus erythematosus chronicus durchschnittlich unverändert sind.

IV. Alter und Geschlecht

T a b e l l e 24



- = Lupus erythematosus acutus und subacutus
- = Lupus erythematosus chronicus

Der Lupus erythematosus acutus und subacutus betraf ausschließlich Frauen, während beim Lupus erythematosus chronicus von 15 untersuchten Patienten 12 weiblichen und 3 männlichen Geschlechtes waren. Der bevorzugte Befall von Frauen bei allen Formen des Lupus erythematosus im vorliegenden Patientengut ist zwar als repräsentativ zu betrachten, wenn auch das zahlenmäßige Verhältnis nur an wesentlich größeren Kollektiven beurteilt werden kann.

Bei den untersuchten Patienten war die Altersverteilung wenig charakteristisch. Die akuten und subakuten Formen betrafen zwei jüngere (29 und 31 Jahre), aber auch eine 51-jährige Patientin. Der chronische Lupus erythematoses kam in allen Altersstufen von 24 bis 64 Jahre vor.

V. Blutsenkungsgeschwindigkeit

Der Lupus erythematoses acutus integumentalis et visceralis wird heute als eine Autoaggressionskrankheit betrachtet. Es entstehen aus unbekannten Gründen Immunkörper gegen die eigenen Leukozyten. Daraus ergeben sich eine hohe Blutsenkung mit einer starken Vermehrung der γ -Globuline und eine Leukopenie (7).

In den untersuchten drei Fällen mit Lupus erythematoses acutus und subacutus war in der Tat eine starke Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu verzeichnen (Tab. 25).

Die Patienten mit chronischem Lupus erythematoses zeigten eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die aber nur vereinzelt die Höhe der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Lupus erythematoses acutus und subacutus erreichte (Tab. 25).

VI. LE-Zellen, LE-Zell-Faktor

Die LE-Zellen - reife, vielkernige, neutrophile, Leukozyten, deren Protoplasma ein rundlich homogenes, von Kernmaterial gebildeten Einschluss aufweisen - kommen als charakteristisches Zeichen praktisch nur bei akuten Formen der Erkrankung vor.

Der LE-Zell-Faktor ist das im Serum der LE-Patienten auftretende, aktive Protein, das der Gamma-Globulin-Fraktion angehört. Es ist ein Antikörper, der gegen Nukleoproteine gerichtet ist (47).

In den untersuchten Fällen konnten beim Lupus erythematodes acutus bei zwei von drei Patienten LE-Zellen und bei allen drei der LE-Zell-Faktor nachgewiesen werden.

Beim Lupus erythematodes chronicus zeigten bis auf eine Ausnahme (Patient Nr. 13) alle untersuchten Patienten das Fehlen von LE-Zellen und LE-Zell-Faktor.

Blutsenkungsgeschwindigkeit, LE-Zellen, LE-Zell-Faktor bei
den 18 untersuchten Patienten

Nr.	Lupus erythemat.	BSG	LE - Zellen	LE-Faktor
1	LE. acutus	24/38	+	+
2	LE. acutus	110/114	-	+
3	LE. acutus	115/145	+	+
4	LE. chr. diss.	50/81	-	-
5	LE. chr. diss.	30/57	-	-
6	LE. chr. disc.	11/25	-	-
7	LE. chr. disc.	12/30	Ø	-
8	LE. chr. diss.	19/36	Ø	-
9	LE. chr. diss.	4/8	-	-
10	LE. chr. diss.	15/28	Ø	-
11	LE. chr. diss.	10/22	-	-
12	LE. chr. disc.	10/25	Ø	-
13	LE. chr. diss.	30/59	+	+
14	LE. chr. diss.	5/17	Ø	-
15	LE. chr. diss.	57/87	-	-
16	LE. chr. diss.	20/51	Ø	-
17	LE. chr. diss.	19/43	Ø	-
18	LE. chr. diss.	18/44	-	-

+ = positiv (vorhanden)
- = negativ (nicht vorh.)
Ø = nicht untersucht

LE. chr. diss. = Lupus erythema-
todes chronicus
disseminatus
LE. chr. disc. = Lupus erythema-
todes chronicus
discoides

VII. Medikamentöse Behandlung ungefähr drei Monate vor
der Blutentnahme und während der Blutentnahme

Fast alle untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Krankheitsschub und wurden aus diesem Grunde innerlich und äußerlich medikamentös behandelt (Tab. 26). Inwieweit diese Behandlung das Ergebnis der Untersuchungen beeinflußt hat, kann nicht festgestellt werden, da Verlaufsuntersuchungen und Bezugswerte im unbehandelten Zustand fehlten.

T a b e l l e 26

Beziehung zur Blutentnahme

1.)	Krank- heit	Während der Blutentnahme	vor der Blutentnahme	Frankheits- zustand
1	Lupus	+ Decortin	-	in Schub
2	erythema- todes	+ Mellin, Urbason, Gelusil-Lac	+ Urbason, Resochin	in Schub
3	acutus und subacutus	+ Euscopan-Supp.	+ Puri-Methol, Paulanat, Valium	in Schub
4	Lupus	+ Lasonil, Aureomy- cin-S., Chinosol-S	+ Resochin	nicht in Schub
5	erythema- todes	+ Betnesol-V-Cr., Bisolvan, Norgesic Milgamma	+ Volon-A-Tinktur, Betnesol, Resochin	in Schub
6	chronicus	-	+ Locacorten-S.	in Schub
7		-	+ Resochin, Stero- ide, Volon-A-Kr.	in Schub
8		+ Betnesol-V-Cr., Volon-A-Tinktur	+ Betnesol-V-Cr., Volon-A-Tinktur	in Schub
9		-	-	in Schub
10		+ Decortin, Gelusil-Lac	-	in Schub
11		-	+ Ultralan, Kalinor, Gelusil-Lac	nicht in Schub
12		-	+ Rhetis	in Schub
13		+ Urbason, Resochin	-	in Schub
14		-	-	in Schub
15		+ Ultralan, Celestan	+ Ultralan-S., Rhetis, Contra- lum-S., Celestan	in Schub
16		+ Betnesol-V-Cr., Ultralan-Pflaster, Sermaka-Cr., Refobacin	+ Betnesol-V-Cr., Fibrolan-S., Refobacin, Lamuran	in Schub
17		+ Mellin-Cr.,	-	in Schub
18		-	+ Resochin	in Schub

D. DISKUSSION

=====

Mit Hilfe der radialen Immundiffusion nach MANCINI (30) wurden die Immunoglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementbestandteil β_{1C-A} im Serum von 18 Patienten mit Lupus erythematodes quantitativ bestimmt. Die angewandte Immundiffusionsmethode erlaubte eine Messung der Immunoglobuline und des Komplementbestandteiles im Blutserum in mg Protein/100 ml.

Durch die gleichzeitige Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Papierelektrophorese, des LE-Phänomens und des LE-Zell-Faktors ergaben sich weitere Vergleichsmöglichkeiten.

Es stellt sich nun die Frage, ob die hier erzielten Ergebnisse mit denen anderer Autoren übereinstimmen. Um diesen Vergleich übersichtlicher durchführen zu können, sind die jeweiligen Mittelwerte als Vergleichswerte herangezogen worden.

Die von anderen Autoren erhaltenen Ergebnisse waren recht unterschiedlich, ihre Methoden nicht einheitlich und nicht rein quantitativer Natur. Daher ist ein Vergleich nur ungenügend durchführbar. Soweit man dies aber tut, kann folgendes festgestellt werden:

1. beim Lupus erythematodes acutus und subacutus:

SELIGMANN(44) untersuchte 47 Patienten mit Lupus erythematodes acutus und subacutus und stellte mittels der Immunoelktrophorese fest, daß die Immunoglobuline IgG und IgA erhöht waren. Gleichzeitig

spricht er von einer IgM-Vermehrung, die gewöhnlich mäßig war, in 7 Fällen dagegen stark erhöht.

Andere Autoren, wie HERRMANN und SCHULZ (18) BRATKOWSKA-SENIOW (5), BREHM (6), JABLONSKA (23) sowie SELIGMANN und HANAU (45) sind bei ihren Untersuchungen zu demselben Ergebnis gekommen.

SELIGMANN und HANAU (45) sowie BRATKOWSKA-SENIOW (5) haben bei ihren Untersuchungen eine Verminderung des Komplementbestandteiles β_{1A} registriert. Beide Autoren, sowie auch BREHM (6) sprechen von einer allgemeinen Hypalbuminämie und einer Vermehrung der α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globuline. Unterschiedlich bei den einzelnen Autoren ist nur der Grad der Erhöhung oder Erniedrigung.

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen zeichnete sich folgendes Bild ab:

- a) IgG war im Vergleich zum Normalwert (1300 mg%) erhöht (1800 mg%).

IgA zeigte ebenfalls eine Erhöhung (siehe Tab. 5), während IgM kaum erhöht war, man kann sagen eher noch innerhalb der Streubreite lag.

Eine klare Erhöhung zeichnete sich bei den papier-elektrophoretisch ermittelten Werten von α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globulinen ab. Die Albuminfraktion dagegen war erheblich vermindert.

Der Komplementbestandteil β_{1C-A} zeigte keine sichtbaren Veränderungen.

- b) Eine prägnante Steigerung war bei den Werten der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu verzeichnen. Alle

Patienten hatten eine sehr hohe BSG.

- c) Von weiterer Bedeutung für einen Vergleich des Lupus erythematodes acutus mit dem Lupus erythematodes chronicus sind die Ergebnisse der Bestimmung von LE-Phänomen und LE-Zell-Faktor. Die LE-Zellen, in der Literatur als charakteristisches Zeichen des Lupus erythematodes acutus angegeben, waren ausnahmslos vorhanden.

2. beim Lupus erythematodes chronicus:

JABLONSKA und Mitarbeiter (23) sowie HERRMANN und SCHULZ (18) haben mit Hilfe der Immunoelktrophorese bei ihren Patienten neben einer Vermehrung der Immunoglobuline IgG und IgA auch eine Vermehrung des Immunoglobulins IgM beobachtet.

HERRMANN und SCHULZ (18), welche 8 Patienten mit Lupus erythematodes chronicus untersucht haben, konnten drei Mal Normalwerte, zwei Mal Vermehrungen und nur einmal eine Verminderung von IgM feststellen.

Die Werte des Komplementbestandteiles sind von JABLONSKA und Mitarbeiter (23) festgehalten worden. Sie weisen eine starke Erhöhung auf.

Die für diese Arbeit untersuchten 15 Patienten mit Lupus erythematodes chronicus zeigten bei weitem weniger auffallende Veränderungen der Serumproteine sowie auch der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

- a) IgG und IgA waren als einzige Immunoglobuline stark erhöht.

IgM dagegen zeigte Werte innerhalb der Streubreite.

β_{1C} -A bewegte sich ebenfalls im Normbereich. Deutliche Unterschiede zu den Ergebnissen der Lupus erythematodes acutus Gruppe zeigte die Papierelektrophorese. Hier bewegten sich alle Werte bis auf das γ -Globulin innerhalb der Streubreite des Normalwertes. Das γ -Globulin zeigte eine Erhöhung, die aber die des Lupus erythematodes acutus nicht erreichte.

- b) Im Gegensatz zu der Blutsenkungsgeschwindigkeit beim Lupus erythematodes acutus zeigte sich bei den chronischen Fällen eine ganz unwesentliche Veränderung.
- c) Die für den akuten Lupus erythematodes charakteristischen LE-Zellen fehlten beim chronischen Lupus erythematodes.

Nur ein Patient, dessen Krankheitsbild bei der stationären Aufnahme für einen Lupus erythematodes chronicus disseminatus gesprochen zu haben schien, zeigte LE-Zellen und einen positiven LE-Zell-Faktor. Aufgrund gründlicher Untersuchungen konnte aber ein eindeutiger Lupus erythematodes acutus diagnostiziert werden, der dann systematisch behandelt worden ist.

Der chronische Lupus erythematodes zeigte insgesamt nur sehr vereinzelt pathologische Veränderungen in der Proteinzusammensetzung des Blutserums.

Die einzelnen Formen des Lupus erythematodes chronicus unterschieden sich im Immunmuster nicht voneinander. Insbesondere der Lupus erythematodes chronicus disseminatus wies dasselbe Serumeiweißbild wie alle

anderen chronischen Formen, z.B. der Lupus erythematodes chronicus discoides auf.

Als ein weiterer wichtiger Punkt in der Diskussion ergibt sich die Frage der krankheitstypischen beziehungsweise krankheitspezifischen serologischen Werte für den Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus.

Die gleichartigen Veränderungen innerhalb eines Krankheitskollektivs, am besten an den quantitativen Immunoglobulinmustern und der Komplementaktivität zu sehen, sprechen für ein Vorhandensein von krankheitstypischen Abweichungen. Diese Abweichungen im Immunoglobulinmuster sind aber keinesfalls krankheitsspezifisch, da sie auch bei anderen Erkrankungen, wie der Sklerodermie und der Dermatomyositis auftreten.

Krankheitstypisch für den Lupus erythematodes acutus wären demnach die eindeutig starke Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die starke Verminderung der Albuminfraktion, eine Hypergammaglobulinämie, die ermittelten Werte der radialen Immundiffusion nach MANCINI (30), das heißt also Vermehrung der Immunglobuline IgG und IgA, ganz geringe Veränderung von IgM und keine von β_{1C-A} .

Als krankheitspezifisch sind die LE-Zellen zu betrachten.

Der Lupus erythematodes chronicus zeigte als krankheitstypisches Serumweißbild eine Vermehrung von IgG und IgA, keine Veränderungen von IgM und β_{1C-A} . Weiterhin typisch waren die Werte der Papierelektrophorese, wobei lediglich eine Hypergammaglobulinämie zu verzeichnen

war. Alle anderen Werte bewegten sich im Rahmen der Norm. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigte keine typischen Veränderungen. LE-Zellen waren nicht vorhanden.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich nun die Frage, ob aufgrund der serologischen Werte Beziehungen zwischen dem Lupus erythematoses acutus und dem Lupus erythematoses chronicus bestehen.

Vergleicht man die Serumproteinveränderungen beim Lupus erythematoses acutus und subacutus mit denen des Lupus erythematoses chronicus, indem man die charakteristischen Serumproteinveränderungen bei beiden Erkrankungen hervorhebt, stellt man fest, daß es sich um zwei völlig getrennte Krankheitsbilder handeln muß.

Beide zeigten unterschiedliche Immunoglobulinmuster. Während beim Lupus erythematoses acutus und subacutus starke Serumproteinveränderungen zu verzeichnen waren, zeigte der Lupus erythematoses chronicus sehr viel weniger ausgeprägte Veränderungen.

Die untersuchten Parameter (insbesondere die quantitative Bestimmung von Immunoglobulinen und Komplementbestandteil β_{1C} -A, die Bestimmung von LE-Zell-Faktor und LE-Phänomen sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit) ergaben keine sicheren Hinweise auf einen grundsätzlich identischen pathologischen Prozess beim Lupus erythematoses acutus einerseits und den chronischen Formen andererseits. Allerdings konnten die unterschiedlich starke Ausdehnung der befallenen Hautareale, beim

Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus sowie der Organbefall bei der acuten Form keinen sicheren Hinweise für einen gemeinsamen pathologischen Ablauf geben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Der Lupus erythematoses ist eine autoallergische Erkrankung, die in zwei Formen auftreten kann und zwar als Lupus erythematoses acutus und subacutus und als Lupus erythematoses chronicus. In beiden Fällen sind Serumproteinveränderungen festgestellt worden.

Eine Reihe von Autoren haben serologische Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben. Dies konnte zum Teil daran gelegen haben, daß die bisherigen Untersuchungsmethoden unterschiedlicher Natur waren. Es wurden quantitative Aussagen gemacht, obwohl dafür keine reinen quantitativen Methoden verwendet worden sind. Es waren aufgrund von qualitativen Methoden nur indirekte Aussagen möglich. Die Frage ob der Lupus erythematoses acutus und der Lupus erythematoses chronicus ein und dasselbe Krankheitsbild darstellten, blieb damit in der Literatur umstritten.

Deswegen war es erforderlich, eine Untersuchungsreihe mit einer quantitativen Methode durchzuführen. Ziel dieser Arbeit war es, serologische Werte, wie die Bestimmung von Immunoglobulinen und des Komplementbestandteiles β_{1C-A} mit Hilfe einer rein quantitativen Methode, der radialen Immundiffusion nach MANCINI (30) durchzuführen und damit exakte Aussagen über die Serumproteinveränderungen zu machen.

Als weitere wichtige Zusatzbestimmungen wurden die Papierelektrophorese, das LE-Phänomen, der LE-Zell-Faktor und

die Blutsenkungsgeschwindigkeit hingezogen.

Mit Hilfe dieser Werte konnte dann ein recht genauer Vergleich der Immunmuster beim Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus vorgenommen werden.

In beiden Fällen unterschieden sich die Serumproteine von denen Hautgesunder. Beide zeigten aber voneinander unterschiedliche charakteristische Immunoglobulinmuster sowie auch unterschiedliche Werte bei der Papierelektrophorese.

Diese erheblichen Diskordanzen im Immunmuster des Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus liefern den Hinweis für zwei getrennte Krankheitsbilder. Übergänge zwischen dem Lupus erythematodes acutus und Lupus erythematodes chronicus, wie dies in der Literatur teilweise festgehalten worden ist, konnten nach den quantitativen Immunoglobulinbestimmungen und der Untersuchung von LE-Phänomen, LE-Zell-Faktor sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht festgestellt werden.

Der Lupus erythematodes chronicus disseminatus hingegen zeigte im Vergleich mit den anderen Formen des Lupus erythematodes chronicus keine Unterschiede.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

- (1) Augener, W. Immunanalyse von Glycoproteinen.
In: Peeters, H.: Proc. XII. Coll.
Protides of the Biological Fluids,
S. 363-371, Elsevier; Amsterdam
(1965)
- (2) Bachmann, R. Studies on the serum γ 1A-globulin
C.-B. Laurell level.
E. Svenonius II. γ 1A deficiency in a case of
systemic lupus erythematosus
Scand. J. clin. Lab. Invest. 17,
46-50, (1965)
- (3) Beck, J.S. Discoid lupus erythematosus.
N.R. Rowell The Quarterly Journal of Medicine,
35, 119-136 (1966)
- (4) Bläker, F. Quantitative Analysen der Immuno-
K. Fischer globuline (IgG, IgA, IgM) während
G. Landbeck zytostatischer Behandlung.
Dtsch.med.Wschr. 91, 2259-2262 (1966)
- (5) Bratkowska-Seniow, B. zit. nach Jablonska, S.,
A. Stachow und T. Polatnicka:
Immunoelektrophoretische Untersuchun-
gen bei verschiedenen Formen von
Erythematodes, teils unter Verwendung
pathologischer Immunseren.
Hautarzt 14, 341-344 (1963)

- (6) Brehm, G. Eiweißchemische und immunologische Untersuchungen bei Hautkranken. Arch.klin.exp.Derm. 221, 258-322 (1965)
- (7) Burkhardt, W. Atlas und Praktikum der Dermatologie und Venerologie. Urban u. Schwarzenberg (München-Berlin-Wien), (1966), S.80-82
- (8) Burtin, P. Die normalen Plasmaproteine. In: Graber, P. und P. Burtin: Immunoelektrische Analyse, S.110-145 Elsevier; Amsterdam-London-New-York (1964)
- (9) Cohen, S.
R.R. Porter Structure and biological activity of immunoglobulins. In: Dixon, F.J. jr. and J.H. Humphrey: Advances in Immunology, Vol. IV, pp 287-349 Academic Press; New York and London (1964)
- (10) Criepp, L.H. Properties of immunoglobulin. In: Criepp, L.H.: Dermatologic allergy: Immunology, diagnosis, management, pp 38-47. W.B. Saunders Comp.; Philadelphia-London (1967)

- (11) Crieep, L.H. Separation and identification of immunoglobulin.
In: Crieep, L.H.: Dermatologic allergy:
- (12) Elvin, A.Kabat Einführung in die Immunchemie und Immunologie.
Springer Verlag (1971)
- (13) Elliot, J.A. jr. Complement in disseminated (systemic) lupus erythematosus.
D.R. Mathieson Arch.Derm. (chic.) 68, 119-128 (1953)
- (14) Feinberg, J.G. Identification, discrimination and quantification in Ouchterlony gelplates.
Int. Arch. Allergy 11, 129-152 (1957)
- (15) Feinberg, J.G. Quantitative immuno-analysis in gelplates.
Nature (London) 185, S. 555 (1960)
- (16) Grabar, P. et Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines.
C.A. Williams Application au sérum sanguin.
Biochem. biophys. Acta (Amst.) 10, 193-194, (1953)

- (22) Humphrey, J.H. Immunology for students. Blackwell Scientific Publications Oxford (1970)
- (23) Jablonska, S. Immunoelktrophoretische Untersuchungen bei verschiedenen Formen von Erythematodes, teils unter Verwendung pathologischer Immunseren. Hautarzt, 14 (1963)
- (24) Kaplan, M.H. Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens.
Suchy, M.L. II. Cross.reaction of antisera to mammalian heart tissue with a cell wall constituent of certain strais of group A streptococci.
J. exp. Med. 119, S. 643 (1964)
- (25) Klemm, D. Die Immunoglobuline des menschlichen Serums.
Med. Klin. 61 (1966)
- (26) Lang, E. Der Lupus und dessen operative Behandlung.
Wien (1898)
- (27) Letterer, E. Allgemeine morphologische Immunologie.
Schattauer Verlag Stuttgart (1969)
- (28) Leiber, B. Wörterbuch der klinischen Syndrome.
G. Olbrich München-Berlin (1963)

- (29) Mannik, M. The immunoglobulins.
H.G. Kunkel In: Samter, M. and H.L. Alexander:
Immunological diseases, pp 278-304.
J. and A. Churchill Ltd.; London
(1965)
- (30) Mancini, G. A singel-radial-diffusion method
J.P. Vaerman for immunological quantitation of
A.O. Carbonara proteins.
J.F. Heremans In: Peeters, H.: Proc.XI Coll.
Protides of the Biological Fluids,
S. 370-373
Elsevier; Amsterdam (1964)
- (31) Marghescu, S. Quantitativer Nachweis von Serum-
proteinen in Psoriasissschuppen.
Arch.klin. exp. Derm. 227,
S. 832-835 (1966)
- (32) Marghescu, S. Über die quantitative Bestimmung
der Immunoglobuline und der Komple-
mentaktivität im Blutserum bei
Dermatosen.
Marburg (1967)
Arch.klin.exp.Erm. 231, S.120-129
(1968)
- (33) Mayer, M.M. The activating effect of magnesium
A.G. Osler and other cations on the hemolytic
O.G. Bier function of complement.
M. Heidelberg J.exp.Med. 84, 535-548 (1946)

- (34) Mayer, M.M. Spectrophotometric standardization
B.B. Eaton of complement for fixation tests.
M. Heidelberger J. Immunol. 53, S. 31-35 (1946)
- (35) Müller-Eberhardt, H.J. Isolation and description of
C.E. Biro the fourth component of human
complement.
J. exp. Med. 118, S. 447-466 (1963)
- (36) Müller-Eberhardt, H.J. Isolation and characterisation
U. Nilsson of two β 1-glycoproteins of human
T. Aronsson serum.
j. exp. Med. 111, S. 201-215 (1960)
- (37) Meneghini, C.L. Rilievi patogenetici sperimentali
G. Cozza mediante anticorpi immunofluores-
centi nell'ertematode. A proposito
die patogenesi unitaria nell'erte-
matode acuto e cronico.
Giorn.Ital.Derm. 105, S. 45-52
(1964)
- (38) Ouchterlony, Ö. Diffusion-in-gel-methods for immuno-
logical analysis.II
In: Kallos, P. and B.H. Waksman:
Progress in allergy, pp 30-154,
S. Karger-Verlag, Basel-New York
(1962)

- (39) Ouchterlony, Ö. Diffusion-in-gel-methods for immunological analysis. I.
In: Kallos, P. and B.H. Waksman: Progress in allergy, pp 178.
S. Karger-Verlag; Basel-New York (1958)
- (40) Oudin, J. Specific precipitation in gels and its application to immuno-chemical analysis.
Meth. med. Res. 5, pp 335-378 (1952)
- (41) Porter, R.R. In: Gellhorn, A. and E. Hirschberg: Symposium on basic problems in neoplastic disease. S. 177
Columbia University Press (1962)
- (42) Scheidegger, I.I. Une micro-méthode de l'immuno-electrophorèse.
Int. Arch. Allergy, 7, (1955)
- (43) Schultze, H.E. Quantitative immunologische Bestimmungen von Plasmaproteinen.
G. Schwick
Clin. chim. Acta 4, S. 15-25 (1959)
- (44) Seligmann, M. Immuno-electrophoretische Untersuchungen des Serums bei Lupus erythematoses disseminatus.
In: Grabar, P. und. P. Burtin: Immuno-electrophoretische Analyse, S. 236-242
Elsevier, Amsterdam, London, New York (1964)

- (45) Seligmann, M. Etude immuno-électrophorétique du
C. Hanau sérum de malades atteints de Lupus
érythémateux disséminé.
Rev. Hémat. 13, S. 239-248 (1958)
- (46) Sipos, K. Bestimmungen des Komplementgehaltes
G. Jáksó im Blutserum Hautkranker.
Dermatologica (Basel) 98, (1949)
- (47) Steffen, C. Allgemeine und experimentelle Im-
munologie und Immunopathie, sowie
klinische Anwendung.
Thieme Verlag Stuttgart, S.499-503
(1968)
- (48) Störiko, K. Immunologische Methoden zur Be-
stimmung von Plasmaproteinen.
Ärztl. Lab. 11, S. 189-197 (1965)
- (49) Ten-Have-Opbroek, A.W. Demonstration of immuno-
globulins and complement in the
skin of patients with lupus
erythematosus.
Acta dermat.-venereol. (Stockh.)
46, S. 68-71 (1966)
- (50) Vanselow, N.A. The effect of 6-mercaptopurine on
J.R. Kelly antibody production in atopic
M.C. Meyers individuals.
A.G. Johnson J. Allergy 37, S. 145-157 (1966)

- (51) Wetter, O. Immunoglobuline.
Schmidt, C.G. Schattauer Verlag Stuttgart (1969)
- (52) Windhorst, D.B. Autoimmunity.
In: Crieep, L.H.: Dermatologic
Allergy: Immunology, Diagnosis,
Management,
S. 457, Saunders Comp. Philadelphia-
London (1967)
- (53) Yoshida, K. Über den Komplementgehalt bei ver-
schiedenen Blutgruppen, insbesondere
über den geschlechtlichen Unter-
schied bezüglich der syphilitischen
Seroreaktion und der antiluetischen
Kur.
Fakuoka-Ikwadaigaku-Zasshi 28,
S. 3, (1935)
- (54) Zimmer, M.J. Aspects immuno-électrophorétiques
du complément.
Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 67,
S. 616-618 (1960)

Herrn Prof. Dr. S. Marghescu gilt mein Dank für
die freundliche Überlassung des Themas, für die
wertvollen Hinweise und die Unterstützung, die
mir bei der Ausführung dieser Arbeit zuteil wurden.

LEBENS LAUF

Name: Rosemarie, Gerda, Frieda Thalheim,
geb. Csaki

Geboren am: 17. Juni 1948 in Hermannstadt
Siebenbürgen/Rumänien

Name der Eltern: Dr. Paul Csaki
und Gerda Csaki, geb. Feder

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1955-1959 Volksschule in Hermannstadt
1959-1965 Mathematisches Gymnasium
in Hermannstadt
1965-1967 Neusprachliches Gymnasium
in Gelsenkirchen-Buer

Studiengang: Studium der Zahnmedizin an der Uni-
versität Freiburg vom Winterhalbjahr
1967/68 bis zum Sommerhalbjahr 1969.
Studium der Zahnmedizin an der Uni-
versität München vom Sommerhalbjahr
1969 bis zum Winterhalbjahr 1972/73

Prüfungen: 8.7.1967 Abitur
7.10.1968 naturwissenschaftl. Vor-
prüfung
14.4.1970 Zahnärztliche Vorprüfung
12.12.1972 Zahnärztliche Prüfung

Beruf: Seit 1.1.1973 Verwalter der Dienst-
geschäfte eines wissenschaftlichen
Assistenten.

